



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92011 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/00

A61K 31/56

A61K 31/568

A61P 5/24 (2006.01)

A61P 5/26 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

A61P 5/44 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ОБЛАТКА, ЩО МІСТИТЬ СТЕРОЇДНІ ГОРМОНИ

1

2

(21) а200712054

(22) 15.03.2006

(24) 27.09.2010

(86) РСТ/ЕР2006/002358, 15.03.2006

(31) 10 2005 015 128.0

(32) 31.03.2005

(33) DE

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) КРУММЕ МАРКУС, DE/US, РАДЛЬМАЄР  
АЛЬБЕРТ, DE, ГЕНЕРАЛЬ САША, DE, ДІТТГЕН  
МІХАЕЛЬ, DE, ЙЕНСЕН КЕЙТ, US(73) ЛТС ЛОМАНН ТЕРАПІ-ЗІСТЕМЕ АГ, DE,  
БАСР ШЕРІНГ ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(56) WO 03/015748 A2, 27.02.2003

WO 00/42992 A2, 27.07.2000

(57) 1. Плівкоподібна аплікаційна система для тра-  
нсмукозального введення стероїдного гормону, що  
містить:

а) 0,01 - 50 ваг. % стероїдного гормону з групи, що  
містить естроген, переважно  
етинілестрадіол, прогестерон, переважно дроспі-  
ренон, дісногест, гестоден, левоноргестрел або  
ципротеронацетат, андроген, переважно тестос-  
терон, дигідротестостерон, 7 $\alpha$ -метил-19-  
нортестостерон (MENT), MENT-17-ацетат, 7 $\alpha$ -  
метил-11 $\beta$ -фтор-19-нортестостерон (eF-MENT),  
местеролон, метенолон, нандролон, оксандролон  
або андростендіон, кортикостероїд, переважно  
гідрокортизон, гідрокортизон-21-ацетат, метилп-  
реднізолонацетат, преднізолон, дефлазакорт,  
дефлазакорталкоголь, флуокортолон, флуокорто-  
лонгідрат або флуокортолон-21-півалат або суміш  
цих стероїдних гормонів, і

б) 50 - 99,99 ваг. % носія із групи, що включає це-  
люлозу, похідні целюлози, полі-N-вінілпіролідон,  
співполімери вінілпіролідону та вінілацетату, кро-  
хмаль, похідні крохмалю, желатин, похідні желати-  
ну та їх комбінації, при цьому аплікаційна система  
мас:

- площу поверхні від 1 до 10 см<sup>2</sup>, переважно від 5  
до 8 см<sup>2</sup>,

- вагу одиниці поверхні від 50 до 250 г/м<sup>2</sup>, перева-  
жно від 100 до 150 г/м<sup>2</sup>,

- товщину від 40 до 130 мкм, переважно від 50 до  
100 мкм, причому стероїдний гормон розчинений в  
носії.

2. Плівкоподібна аплікаційна система за пунктом 1,  
яка **відрізняється** тим, що носій являє собою ме-  
тилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксипропілцелю-  
лозу, гідроксоетилцелюлозу, гідроксипропілметил-  
целюлозу (HPMC) або їх комбінацію.

3. Плівкоподібна аплікаційна система за пунктом 1,  
яка **відрізняється** тим, що носій являє собою гід-  
роксипропілметилцелюлозу (HPMC).

4. Плівкоподібна аплікаційна система за пунктом 3,  
яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить  
рідкі допоміжні речовини, що сприяють розчинен-  
ню стероїдного гормону та утворенню другої фази  
в носії.

5. Плівкоподібна аплікаційна система за пунктом 4,  
яка **відрізняється** тим, що  
стероїдний гормон розчинений у рідкій допоміжній  
речовині.

6. Плівкоподібна аплікаційна система за одним з  
пунктів 1-5, яка **відрізняється** тим, що вона міс-  
тить від 2 до 15 ваг. %, переважно від 3 до 8 ваг. %  
та особливо переважно 5 ваг. % стероїдного гор-  
мону.

7. Плівкоподібна аплікаційна система за одним з  
попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що  
вона повністю розчиняється в ротовій порожнині  
за час менше 30 хвилин, переважно менше 15  
хвилин.

8. Плівкоподібна аплікаційна система за одним з  
попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що log  
P стероїдного гормону становить від 1,0 до 4,3.

9. Плівкоподібна аплікаційна система за одним з  
пунктів 1-8, яка **відрізняється** тим, що вона є му-  
коадгезивною.

(19) UA (11) 92011 (13) C2

10. Плівкоподібна аплікаційна система за одним з пунктів 1-9, яка **відрізняється** тим, що стероїдний гормон являє собою тестостерон, 7 $\alpha$ -метил-19-нортестостерон (MENT) або 7 $\alpha$ -метил-11 $\beta$ -фтор-19-нортестостерон (eF-MENT).

11. Плівкоподібна аплікаційна система за одним із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить щонайменше одну допоміжну речовину з групи смакових добавок, барвників, промоторів проникнення, солодких речовин,

наповнювачів, пластифікаторів, агентів розчинення, стабілізаторів значення pH, дезінтегрант.

12. Плівкоподібна аплікаційна система за одним із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що при буккальному застосуванні вона вивільнює стероїдний гормон з біодоступністю щонайменше 25 %, переважно щонайменше 50 %.

13. Плівкоподібна аплікаційна система за одним із попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що при буккальному застосуванні вона вивільнює стероїдний гормон з біодоступністю 70-75 %.

Винахід стосується фармацевтичної композиції у формі плівкоподібної системи для введення стероїдних гормонів через слизову оболонку.

Описані різні форми введення стероїдних гормонів. Поряд зі звичайним пероральним застосуванням використовують також імпланти, пластирі та гелі. Такі форми застосування націлені на безперервне, якомога більш рівномірно розподілене протягом тривалого проміжку часу вивільнення стероїдних гормонів. Однак для різних цілей застосування бажаним було б введення, яке б сприяло швидкому підвищенню концентрації стероїдного гормону в крові з метою відновлення фізіологічного стану наприклад, у випадку дефіциту тестостерону у чоловіків необхідно досягати вранішнє максимальне значення концентрації. Передумовами для досягнення високої концентрації гормону в крові за короткий час є швидке введення гормону та висока біодоступність.

Швидкого вивільнення активних речовин можна досягти введення через слизову оболонку. Для цього відомими є форми застосування, які розпадаються у водному середовищі, наприклад, у ротовій порожнині. Відомими є буккальні системи вивільнення такі як пластирі, таблетки для смоктання, жувальні гумки, плівки та таблетки, що тануть.

Особливу увагу слід приділити плівкоподібним системам, так званим облаткам (US 5,948,430). Після введення облатки у ротову порожнину активна речовина вивільнюється. Для швидкого підвищення концентрації активної речовини в крові використовують швидку ресорбцію активної речовини через слизову оболонку рота. Погану розчинність або ресорбцію неможливо компенсувати збільшенням облатки, оскільки розмір облатки обмежений розміром ротової порожнини, тому товсті облатки розкладаються дуже повільно.

Активні речовини, що входять до складу облаток, залежно від місця абсорбції при буккальному або сублінгвальному застосуванні поглинаються слизовою оболонкою ротової порожнини. Такі види застосування мають численні переваги у порівнянні із пероральним застосуванням, наприклад, уникнення ефекту першопроходження, прискорення початок дії, а також шлунково-кишковий метаболізм.

При розробці системи для буккального або сублінгвального застосування мукоадгезія відіграє

вирішальну роль. Матеріали, які зв'язуються із слизовим шаром біологічної мембрани, зазвичай називають "мукоадгезивними". Мукоадгезивні полімери використовують у численних формах застосування з метою покращення систематичної біодоступності певних активних речовин при поглинанні різними слизовими оболонками. До таких композицій лікарських речовин належать таблетки, пластирі, пастилки, плівки, напівтверді речовини та порошки. Полімери повинні мати певні фізико-хімічні властивості, щоб бути мукоадгезивними. Так, наприклад, такі полімери завдяки вмісту численних груп, що утворюють водневий місток, повинні бути переважно аніонно гідрофільними, мати достатню здатність до змочування на поверхні слизової оболонки, а також достатню гнучкість, щоб просочувати слизову оболонку або щілини у тканині.

Однак основна проблема, яка виникає під час розвитку систем для буккального або сублінгвального застосування, полягає у низькій швидкості потоку активної речовини через слизову епітеліальну тканину, в результаті чого біодоступність активної речовини є низькою.

Здатність лікарської речовини проникати через слизову оболонку ротової порожнини людини залежить передусім від жиророзчинності лікарської речовини, яка виражається через коефіцієнт розподілу масло/вода, що було роз'яснено на прикладі карбонових кислот, алкілфенілоцтових кислот, жирних кислот, амфетамінів та фенфлурамінів, ацетанлідів та стероїдів.

У випадку стероїдів було зазначено, що їх буккальна абсорбція біекспоненціально залежить від коефіцієнту розподілу масло/вода. Для сублінгвальної абсорбції вигідне значення  $\log P$  становить від 1,6 до 3,3. Для ряду похідних прогестерону було показано, що при зменшенні значення  $\log P$  (збільшенні гідрофільності) константа проникнення речовини через слизову оболонку зменшується.

Оскільки існує два паралельні шляхи буккальної абсорбції, то було постульовано, що речовини характеризуються найкращим проникненням при майже однаковій розчинності у воді та маслі. Однак цьому твердженню був протипоставлений той факт, що у гомологічних рядах при збільшенні гідрофобності проникнення також збільшується.

Іншими параметрами для оцінки проникнення активних речовин через слизову оболонку щокі є

фізико-хімічні властивості, такі як розчинність та швидкість розчинення. Розчинність активної речовини у середовищі ротової порожнини визначає градієнт концентрації, який в свою чергу визначає дифузійний тиск. Висока розчинність спричиняє високий дифузійний тиск. При цьому об'єм рідини, наявної у ротовій порожнині, становить лише кілька мілілітрів.

Описані тут стероїдні гормони характеризуються розчинністю від 30мкг до максимум 1мг у заданому об'ємі. Однак необхідна для медичних цілей кількість у випадку усіх речовин є значно вищою. US 6,264,981 описує різні можливості, що задовольняють цим вимогам. У випадку слабких кислот або основ, тобто іонізованих сполук, в US 6,264,981 описана буферна препаративна форма. Буферність приводить до того, що згадані речовини існують в іонізованій і таким чином здатній до кращого розчинення формі солей. Однак описані там стероїдні гормони без особливих зусиль не можуть бути переведені у форму солі.

Була досліджена здатність до використання різних хімічних речовин як агентів, що покращують проникнення та абсорбцію, при всмоктуванні через слизову оболонку, причому сумісність та безпечність відігравали важливу роль. Однак у концентрації, необхідній для підвищення проникнення через слизову оболонку, застосування багатьох відомих промоторів проникнення потенційно призводило до подразнення та/або ушкодження слизової мембрани.

Оскільки промотори проникнення за "визначенням" ушкоджують слизову оболонку, до вагомих недоліків покращення проникнення за допомогою таких промоторів проникнення належить руйнування слизової оболонки щок, наприклад, через знищення верхніх шарів клітин та зменшення кількості десмосом, а також подразнення епітелію щок солями, лаурилсульфатом натрію або жовчаними кислотами.

Стероїдні гормони представляють собою ліофільні сполуки, які дуже погано розчиняються у воді. З огляду на метаболічний кліренс тестостерону (C. Wang, D. H. Catlin, B. Starcevic, A. Leung, E. DiStefano, G. Lucas, J. Clin. Endocrin. Metab., 89, 2936-2941, 2004) та фармакологічні показники для буккально застосовуваних таблеток тестостерону у чоловіків для таких буккально-адгезивних таблеток підраховують значення біодоступності, що становить 25% (K. J. Baisley, M. J. Boyce, S. Bukofzer, R. Pradhan, S. J. Warrington, J. Endocrin. 175, 813-819, 2002).

Оскільки плівкоподібні системи для буккального застосування обмежені як за своєю площею, так і за товщиною, то для деяких стероїдів біодоступність 25% є недостатньою. Площа облатки є обмеженою вільною буккальною площею, яка становить приблизно по 7см<sup>2</sup> з кожного боку. Якщо облатка є великою, то її рівномірне та надійне застосування є менш вірогідним. Крім того, шляхом збільшення кількості застосування облаток або шляхом надмірного "ущільнення" облатки без додаткових зусиль неможливо досягти підвищення концентрації розчиненої активної речовини у місці ресорбції (слизова оболонка щок), оскільки в да-

ному випадку збільшується ризик випадково проковтнути активну речовину разом із новоутвореною слиною.

Тому з метою дуже швидкої та значної ресорбції використовують плівки, які як основний матеріал, так і активну речовину розчиняють за дуже короткий період часу (переважно менше 15 хвилин) і таким чином готують їх до ресорбції через слизову оболонку щок. Крім того для прискорення дії не доцільно використовувати ряд буккально застосовуваних плівок із незначною доступністю. Відновлення умов, що були у ротовій порожнині перед застосуванням першої плівки, в процесі використання такого ряду плівок вимагатиме повної заміни слини ротової порожнини. Крім того, щоб досягти постійної та відтворюваної ресорбції, необхідно гарантувати повну ресорбцію або видалення попередніх облаток. Внаслідок такого методу часовий інтервал між застосуванням двох облаток становить щонайменше 30 хвилин

Розчинність стероїдних гормонів, які нездатні до іонізації у фізіологічних діапазонах значень рН та недостатньо розчиняються при значенні log P від 1,0 до 4,3, при однаковій ресорбції не може бути покращена і іншими описаними в US 6,264,981 методами (циклодекстрини, сполуки включення).

Швидкість розчинення основного матеріалу та активної речовини при застосуванні у ротовій порожнині має велике значення, оскільки там постійно утворюється приблизно від 0,5 до 3мл/хв свіжої слини. Ця слина при ковтанні потрапляє у шлунково-кишковий тракт (причому цей процес неможливо контролювати). Там на активну речовину, як і при пероральному застосуванні, впливають такі негативні фактори, як повільне поглинання та метаболічний ефект першопроходження.

Тому задача даного винаходу полягала у розробці здатної до розчинення у ротовій порожнині системи вивільнення стероїдних гормонів, які нездатні до іонізації при фізіологічних значеннях рН, при значенні log P від 1,0 до 4,3 переважно без додаткового додавання промотору проникнення, яка вивільнює стероїдні гормони, що входять до її складу, з високою біодоступністю, зокрема понад 50% при цьому максимальний рівень у крові (= максимальна концентрація) стероїдного гормону досягається протягом 60 хвилин.

Задача, покладена в основу даного винаходу вирішується за допомогою здатної до розчинення у ротовій порожнині системи вивільнення, що містить від 0,01 до 50ваг.% переважно від 2 до 15ваг.% щонайменше одного стероїдного гормону та від 50 до 99,99ваг.%, переважно від 80 до 98ваг.% основного матеріалу. Як основний матеріал (носії) використовують зокрема целюлозу та її похідні, такі як метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC) а також полі-N-вінілпіролідони, співполімери вінілпіролідону та вінілацетату, крохмаль, похідні крохмалю, желатин, похідні желатину та їх комбінації.

Переважаюча система вивільнення містить від 2 до 15ваг.%, особливо переважно від 3 до 8ваг.% стероїдного гормону, зокрема андрогену, та від 80

до 98ваг.% основного матеріалу, зокрема похідної целюлози.

Особливо переважно система вивільнення містить 5ваг.% стероїдного гормону з групи, що включає тестостерон,  $7\alpha$ -метил-19-нортестостерон та  $7\alpha$ -метил-11 $\beta$ -фтор-19-нортестостерон, та 95ваг. % гідроксипропілметилцелюлози (HPMC).

Згідно з винаходом системи вивільнення, які розчиняються у ротовій порожнині, є переважно плівкоподібними. Такі плівкоподібні системи вивільнення називають також "облатками". Плівкоподібні системи вивільнення згідно з винаходом у переважній формі виконання можуть бути мукоадгезивними. Під цим поняттям розуміють здатність прилипати до слизової оболонки, а саме таким чином, що після введення наступне від'єднання системи вивільнення від слизової оболонки є неможливим.

Плівкоподібні системи вивільнення згідно з винаходом мають площу поверхні від 1 до 10см<sup>2</sup>, переважно від 5 до 8см<sup>2</sup> та особливо переважно 7см<sup>2</sup>. При цьому їх вага одиниці поверхні становить від 50 до 250г/м<sup>2</sup>, переважно від 100 до 150г/м<sup>2</sup>. Останнє залежить від товщини, яка становить від 40 до 130мкм, переважно від 50 до 100мкм.

Плівкоподібна система вивільнення розчиняється у ротовій порожнині переважно протягом менше 30 хвилин, особливо переважно протягом менше 15 хвилин. Стероїдний гормон, який вивільнюється із буккально застосовуваної системи вивільнення та потрапляє у систему кровообігу, сприяє швидкому підвищенню концентрації цього гормону в крові. При цьому максимальне значення концентрації такого стероїдного гормону в крові переважно досягається протягом менше 60 хвилин, особливо переважно за 15-30 хвилин після застосування.

Характерною для системи вивільнення, згідно з винаходом, є висока біодоступність стероїдного гормону та здатність досягати пульсоподібної зміни концентрації гормону в крові зі значним ослабленням. Таким чином, система вивільнення дає можливість здійснювати пульсуючу, циркадну або подібну, пристосовану до природного ритму гормональну терапію.

За допомогою системи вивільнення можна досягти біодоступності стероїдних гормонів щонайменше 25%, переважно щонайменше 50%. Відповідно до особливо переважної форми виконання стероїдний гормон вивільнюється при біодоступності від 70 до 75%.

Плівкоподібна система вивільнення поряд із основним матеріалом-носієм та стероїдним гормоном може також містити інші речовини, наприклад, смакові добавки барвники, промотори проникнення, солодкі речовини, наповнювачі, рідкі, переважно ліпофільні допоміжні речовини, що здатні розчиняти стероїдний гормон та утворювати другу фазу в переважно гідрофільному матеріалі, агенти розчинення, стабілізатори значення pH, агенти розривання зв'язків. У переважній формі виконання система вивільнення не містить промо-

торів просочення, підсилювачів абсорбції та/або промоторів проникнення.

Переважно систему вивільнення використовують для пульсуючого лікування в циркадному ритмі. Пульсуюче вивільнення лікарської речовини загалом сприяє кращому (хронофармацевтичному) лікуванню захворювань з коливальним ритмом в їх патогенезі таких як астма, артрит, рак тонкої кишки та інші ракові захворювання, діабет, серцево-судинні захворювання, захворювання жовчного міхура та невралгічні захворювання.

Систему вивільнення особливо переважно використовують в рамках лікування, при якому шляхом за допомогою разового щоденного застосування в межах короткого часу, переважно менше 60 хвилин, досягають підвищення концентрації стероїдного гормону в крові. Таку систему можна зокрема застосовувати в рамках андрогенової терапії один раз зранку з метою досягнення за короткий час високої концентрації застосовуваного андрогену в крові.

Стероїдними гормонами згідно з винаходом можуть бути естрогени, прогестерони, андрогени, а також кортикостероїди, значення log P яких становить від 1,0 до 4,3.

Переважним естрогеном є етинілестрадіол. Переважними прогестеронами є дроспіренон, дієногест, гестоден, левоноргестрел, ципротеронацетат.

В рамках винаходу придатними кортикостероїдами є гідрокортизон, гідрокортизон-21-ацетат, метилпреднізолонцелопонат, преднізолон, дефлазакорт, спирт на основі дефлазакорту, флуокортолон або флуокортолонгідрат, флуокортолон-21-півалат.

В рамках винаходу придатними андрогенами є тестостерон, дигідротестостерон  $7\alpha$ -метил-19-нортестостерон (MENT), MENT-17-ацетат,  $7\alpha$ -метил-11 $\beta$ -фтор-19-нортестостерон (eF-MENT), метестеролон, метенолон, нандролон, оксандролон, андростендіон.

Діапазон значень log P для всіх прикладів становить від 1,0 до 4,3.

Перевагу згідно з винаходом надають системам вивільнення, що містять андроген MENT або eF-MENT.

Особливу перевагу надають системам вивільнення, що містять 95% HPMC та 5% MENT або eF-MENT.

Наведені нижче приклади пояснюють одержання придатних систем вивільнення ("облаток"). В таблиці 1 наведені висушені облатки різного складу

Приклад 1:

5г MENT поміщають в 700мл розчину етанол/вода (50:50) та перемішують до повного розчинення. В разі потреби, процес розчинення покращують за допомогою ультразвуку. Потім додають 95г гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) та перемішують до повного розчинення. Суміш дегазують, розгладжують за допомогою відповідного боксу та сушать. Одержують тонку прозору плівку, товщина якої становить від 50 до 100мкм. Відбираючи зразки відповідного розміру,

одержують прозорі облатки, вміст MENT в яких становить 1,5мг.

Приклад 2:

3г ментолу і 2г тимолу додають до 26г ATMOS 300 (= суміш моно- та дигліцеридів олеїнової кислоти) і 4г Tween 80 (=поліоксиетилену сорбітанмоноолеат). Суміш перемішують до розчинення твердих речовин. Потім у цю суміш додають 5г MENT та перемішують до повного розчинення активної речовини. У 600г суміші етанол/вода (50:50) додають 60г HPMS та перемішують до повного розчинення. Органічну фазу повільно та при швидкому перемішуванні додають у водну фазу, причому утворюється густа кремоподібна маса. Після дегазації суміші та її розгладження суміш сушать. Одержують тонку прозору плівку, товщина якої стано-

вить від 50 до 100мкм. Відбираючи зразки відповідного розміру, одержують прозорі облатки, вміст MENT в яких становить 1,5мг.

Приклад 3:

5г MENT поміщують у суміш 20г ATMOS 300, 10г октанолу та 5г лецитину. Суміш перемішують до розчинення твердих речовин. Потім у 600г води поміщують 60г HPMS та перемішують до повного розчинення. Органічну фазу при швидкому перемішуванні додають у водну фазу, причому утворюється густа кремоподібна маса. Після дегазації суміші та її розгладження суміш сушать. Одержують тонку прозору плівку, товщина якої становить від 50 до 100мкм. Відбираючи зразки відповідного розміру, одержують прозорі облатки, вміст MENT в яких становить 1,5мг.

Таблиця 1

Композиції висушених облаток на основі MENT

Прикл.	MENT (%)	HPMS (%)	ATMOS 300 (%)	Tween 80 (%)	Октанол (%)	Лецитин (%)	Ментол (%)	Тимол (%)
1	5	95	-	-	-	-	-	-
2	5	60	26	4	-	-	3	2
3	5	60	20	-	10	5	-	-

Слід зауважити, що висушені системи за прикладом 1 містять мономолекулярний дисперсно розчинений стероїдний гормон, в той час як у прикладах 2 та 3 стероїдний гормон представлений як розчин в масляній фазі, яка входить до складу основного матеріалу як окрема фаза. Шляхом застосування рідких, переважно ліпофільних допоміжних речовин, які здатні розчиняти стероїдний гормон та утворювати другу фазу в основному (переважно гідрофільному) матеріалі, можуть бути одержані плівкоподібні системи, що містять стероїдні гормони як "двофазову систему"

Експериментальні дані

Під час проведення клінічного дослідження здорових чоловіків визначали чи придатні облатки на основі MENT для клінічного застосування. Важливі аспекти дослідження стосуються рівня активної речовини в крові, який досягається облаткою та часового інтервалу, а також загальної сумісності. Досліджують три різні дозування облатки. Кожному пацієнту при проведенні перехресного дослідження разово дають всі три дозування. Між прийомами лікарського засобу здійснюють фазу вивільнення від прийнятих раніше засобів, яка становить щонайменше 48 годин.

Три дозування визначають таким чином, щоб існувала реальна можливість вимірювання рівня MENT в крові відомою методикою навіть при дуже низькій біодоступності щонайменше при високому дозуванні та з іншого боку щоб при високій біодоступності теоретично можливі максимальні значення знаходилися в безпечному діапазоні, який визначається клінічними та доклінічними дослідженнями.

Групи дозування становлять 0,5мг, 1,5мг та 3,0мг. Величина дозування визначається розміром облатки. Використовувана облатка містить 0,225мг MENT/1см<sup>2</sup>. При дозуванні 0,5мг площа поверхні облатки становить 2,22см<sup>2</sup> (композиція а) при дозуванні 1,5мг площа поверхні облатки становить 6,67см<sup>2</sup> (композиція b), а при дозуванні 3,0мг площа поверхні двох облаток становить по 6,67см<sup>2</sup>. Лікар наносить облатку на слизову оболонку щотижня. Найменше дозування використовують завжди справа, середнє дозування - зліва, а найбільше дозування - з обох сторін.

Загалом у дослідженні беруть участь 11 чоловіків віком від 23 до 42 років, які приймають облатки без помітних побічних ефектів. Локальна сумісність є дуже високою. В результаті візуального огляду місця застосування не було помічено ніяких ознак небажаних локальних реакцій. Піддослідні діляться своїми суб'єктивними враженнями з приводу локальної сумісності при використанні Візуальної аналогової шкали. І тут також не спостерігається ніяких ознак небажаних ефектів.

Облатка при великій кількості застосувань розчиняється протягом 15 хвилин. В деяких випадках цей процес триває довше; максимальна тривалість в одному випадку становила 33 хвилини. Наведені дані підтверджують припущення, що у випадку значного збільшення часу розчинення облатки біодоступність зменшується.

Облатка на основі MENT несподівано характеризується високою біодоступністю від приблизно 70 до 75% (табл 2).

Таблиця 2

## Біодоступність облатки на основі MENT

Обробка	Композиція	Дозування (мг)	AUC(0-tlast) середнє геометр. [мг×год/мл]	AUC(0-tlast) середнє геометр. нормоване дозування [нг×год/мл]	AUC(0-tlast) середнє геометр. нормоване дозування [нг×год/мл]	Біодоступність [%]
A	a	0,50	3,78	3,78	4,98	75,9
B	b	1,50	11,00	3,67	(після внутрішн. введення 0,5мг MENT)	73,6
C	b	3,00	21,10	3,52		70,6

Індивідуальна варіація загальної експозиції становить 20%.

Як значення C-max, так і загальна експозиція свідчать про значну лінійність дозування. Найбільші значення концентрації досягаються протягом 15-30 хвилин, потім ці значення швидко зменшуються; через понад 4 години можна виявити лише незначні концентрації засобу.

Для визначення сироваткового рівня MENT використовують (особливо розроблений та затверджений з цією метою) метод РХ-МС (рідинна хроматографія-мас-спектрометрія). Метод обумовлений негативною хімічною іонізацією (NCI = negative chemical ionisation) та дозволяє досягти

високу чутливість, що дозволяє вимірювати концентрації до нижнього граничного значення приблизно 60пг/мл (lower limit of quantification).

Для здійснення вимірювань у випадку засобів з низькою чутливістю також застосовують метод РХ-МС, який замість NCI використовує спосіб електронної іонізації (EI = electron ionisation).

Загалом концентрація MENT може бути визначена також іншими способами, які також використовують для виявлення стероїдних гормонів. Придатними прикладами є радіоімунні дослідження, методи РХ-МС або способи ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія).

Таблиця 3

## Огляд фармакокінетичних показників досліджуваних дозувань облаток на основі MENT

Обробка	Композиція	Дозування (мг)	Cmax середнє геометр. (CV) [нг/мл]	Tmax середнє значення (діапазон) [год]	AUC(0-tlast) geomean (CV) [нг×год/мл]
A	a	0,50	3,29 (67,8%)	0,25 (0,25-2,00)	3,78 (44,5%)
B	b	1,50	8,98 (39,4%)	0,50 (0,25-0,75)	11,0 (17,8%)
C	b	3,00	18,2 (31,2%)	0,50 (0,25-0,75)	21,1 (16,2%)

CV = коефіцієнт варіації

Дані результати клінічних досліджень з використанням MENT свідчать про те, що для ефективного запобігання гіпогонадальним ускладненням у чоловіків сироваткова концентрація речовини повинна становити щонайменше 0,3нг/мл (приблизно 1нмоль/л). Це приблизно в 10 нижче, ніж мінімальна концентрація тестостерону.

Такий рівень концентрації за допомогою облатки на основі MENT досягається без проблем. При заданій фармакокінетиці облатка на основі MENT може бути використана для внутрішнього введення. Через короткий період напіврозпаду облатку доцільно використовувати там, де бажаним є нетривале, але дуже ефективне вивільнення андрогену. Під "нетривалим" в даному випадку розуміють проміжок часу менше 60 хвилин, переважно від 15 до 30 хвилин.

Перевага такого застосування, що обмежується випадками нагальної необхідності, полягає в тому, що інгібувальний вплив на функцію яєчок є

мінімальним, при цьому він значно не ушкоджує відповідні фізіологічні функції. На відміну від андрогенових продуктів з довготривалим вивільненням при застосуванні системи вивільнення згідно з винаходом з андрогеном як активною речовиною не спостерігається ані порушення гонадального синтезу тестостерону, ані інгібування сперматогенезу.

Тому областю застосування системи вивільнення, згідно з винаходом, з андрогеном як активною речовиною є разове щоденне застосування для відновлення циркадного ритму у чоловіків похилого віку. Пов'язане з віком зниження ендогенної концентрації тестостерону у чоловіків переважно характеризується тим, що циркадний ритм втрачається. Підвищення рівня тестостерону у ранішню пору більше не спостерігається. Через це фахівці виявляють велику розбіжність у рівні тестостерону молодих та старших чоловіків при проведенні вранішнього аналізу крові, в той час як при здійсненні аналізу ввечері помітні лише незначні розбіжності.

За допомогою системи вивільнення, згідно з винаходом, можна поповнити обумовлений віком відносний дефіцит андрогену щодо його ритміки, причому це майже не впливає на аутогенний про-

цес вироблення тестостерону. Такий метод дає можливість здійснювати лікування пацієнтів особливо простим та зручним способом.