



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76958 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/568
A61K 47/10
A61P 5/26 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ І СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГІПОГОНАДИЗМУ

1

2

(21) 2003021832

(22) 29.08.2001

(24) 16.10.2006

(86) PCT/US01/27202, 29.08.2001

(31) 09/651,777

(32) 30.08.2000

(33) US

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Дадлей Роберт Е., US, Коттеіл С. Джордж, US, Палатчі Олівер, FR

(73) ЮНІМЕД ФАРМАСЬЮТІКЕЛЗ, ІНК., US, ЛЕ-БОРЕТОРІЗ БІСІНЗ ІСКОВЕССКО, US

(56) WO 93/25168 A1, 23.12.1993

Wang C. et al "Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hydrogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a General Clinical Research Center Study.", -J. Clin Endocrinol Metab. 2000 Mar;85(3):964-9

Wang C. et al "Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hydrogonadal men. Testosterone Gel Study Group.", - J. Clin Endocrinol Metab. 2000 Aug;85(8):2839-53

(57) 1. Фармацевтична композиція у вигляді гелю, що містить активний фармацевтичний інгредієнт, речовину, що підсилює проникну здатність активного інгредієнта, загущувач, спирт C1-C4 та воду, яка **відрізняється** тим, що як активний фармацевтичний інгредієнт вона містить тестостерон, як речовину, що підсилює проникну здатність активного інгредієнта, вона містить ізопропілміристан, як спирт C1-C4 – етанол, як загущувач – поліакрилову кислоту у такому співвідношенні компонентів, мас. %:

тестостерон	0,1-10
поліакрилова кислота	0,1-5
ізопропілміристан	0,1-5
етанол	30-98
вода	решта.

2. Фармацевтична композиція за п.1, яка містить в мас. %:

тестостерон	0,5-5
поліакрилова кислота	0,1-2
ізопропілміристан	0,1-2
етанол	40-90
вода	решта.

3. Фармацевтична композиція за п.1 або 2, яка містить поліакрилову кислоту Carborol™.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка призначена для лікування гіпогонадізму у осіб чоловічої статі.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка призначена для виробництва медикаментів для лікування гіпогонадізму у осіб чоловічої статі.

6. Спосіб лікування гіпогонадізму у осіб чоловічої статі шляхом трансдермального введення їм гелю, який **відрізняється** тим, що на шкіру протягом 7-180 днів наносять фармацевтичну композицію у вигляді гелю, яка містить в мас. %:

тестостерон	0,1-10
поліакрилова кислота	0,1-5
ізопропілміристан	0,1-5
етанол	30-98
вода	решта.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що нанесення гелю виконують з урахуванням прямо пропорційної залежності між дозою гелю та концентрацією сироваткового тестостерону.

8. Спосіб за п. 6 або 7, при якому досягають стійкого 24-годинного фармакокінетичного профілю з тестостерону, що характеризується незначним зростанням при двогодинному застосуванні з подальшим зниженням до показника концентрації тестостерону, який залишається відносно постійним протягом решти дня в діапазоні граничних значень від 300нг/дл до 1000нг/дл.

9. Пакет, який має виконані з фольги зовнішню і внутрішню поверхні, зафіксовану на внутрішній поверхні поліетиленову прокладку, усередині якого міститься гель, який **відрізняється** тим, що гель являє собою фармацевтичну композицію, яка містить в мас. %:

тестостерон	0,1-10
поліакрилова кислота	0,1-5
ізопропілміристан	0,1-5
етанол	30-98
вода	решта.

10. Пакет за п. 9, який **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція містить в мас. %:

тестостерон	0,5-5
поліакрилова кислота	0,1-2

(13) C2

(11) 76958

(19) UA

ізопропілміристан	0,1-2
етанол	40-90
вода	решта.
11. Пакет за п. 9 або 10, в якому вага гелю, що знаходиться усередині, становить від 1,0г до 10г.	
12. Пакет за будь-яким з пп. 9-11, який виконаний з перфорацією уздовж краю для ефективного вилучення гелю, що знаходиться усередині пакета.	
13. Дозувальний пакет, що містить зовнішній контейнер з фольги із зовнішньою і внутрішньою поверхнями, зафіксовану на внутрішній поверхні пакета з фольги поліетиленову прокладку, який обладнаний дозуючим пристроєм для ефективного вилучення гелю, що знаходиться усередині пакета, який відрізняється тим, що гель являє собою фармацевтичну композицію, яка містить в мас. %:	
тестостерон	0,1-10
поліакрилова кислота	0,1-5
ізопропілміристан	0,1-5
етанол	30-98
вода	решта.
14. Дозувальний пакет за п.13, який відрізняється тим, що фармацевтична композиція містить в мас. %:	
тестостерон	0,5-5
поліакрилова кислота	0,1-2
ізопропілміристан	0,1-2
етанол	40-90
вода	решта.

15. Дозувальний пакет за п. 13 або 14, який відрізняється тим, що дозувальний пристрій виконаний у вигляді ручного насоса.	
16. Дозувальний пакет за будь-яким з пп. 13-15, який являє собою мультидозуючий контейнер.	
17. Дозувальний пакет за будь-яким з пп.13-16, який відрізняється тим, що нанесення гелю виконують з урахуванням прямо пропорційної залежності між дозою гелю та концентрацією сироваткового тестостерону.	
18. Дозувальний пакет за будь-яким з пп.13-17, який забезпечує постачання зростаючих доз, наприклад, 2,5г, 5,0г, 7,5г тощо.	
19. Спосіб приготування пакета, що містить трансдермальний гель на основі тестостерону, який включає заповнення пакета із фольги з поліетиленовою прокладкою гелем, який являє собою фармацевтичну композицію, що містить в мас. %:	
тестостерон	0,1-10
поліакрилова кислота	0,1-5
ізопропілміристан	0,1-5
етанол	30-98
вода	решта.
20. Спосіб за п. 19, в якому трансдермальний гель являє собою фармацевтичну композицію, що містить в мас. %:	
тестостерон	0,5-5
поліакрилова кислота	0,1-2
ізопропілміристан	0,1-2
етанол	40-90
вода	решта.

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить тестостерон, і способу її використання.

А. Метаболізм тестостерону у чоловіків

Тестостерон є основним циркулюючим андрогеном у чоловіків. Понад 95% тестостерону, що виробляється щодня в кількості 6-7мг, секретується, приблизно, 500 мільйонами клітинами Лейдіга в яєчках. Для розвитку і підтримання тестикулярної функції необхідна наявність двох гормонів, що виробляються гіпофізом, а саме лютеїнізуючого гормону (LH) і фолікулостимулюючого гормону (FSH).

Лютеїнізуючий гормон є найбільш важливим гормоном, що забезпечує регуляцію кількості і функції клітин Лейдіга. У евгонадальних чоловіків виділення гіпофізом лютеїнізуючого гормону інгібується через метаболічний шлях негативно зворотного зв'язку за рахунок збільшення концентрації тестостерону за допомогою інгібування гіпоталамусом секреції гонадотропін-виділюючого гормону (GRH). Фолікулостимулюючий гормон стимулює сперматогенез і забезпечує нормальне дозрівання сперми. Секреція фолікулостимулюючого гормону з гіпофіза нормально інгібується протягом метаболічного шляху негативно зворотному зв'язку завдяки підвищеній концентрації тестостерону.

Тестостерон відповідальний насамперед за розвиток і підтримання в силі вторинних статевих ознак чоловіків. У людському тілі циркулюючий тестостерон перетворюється у різні 17-кетостероїди двома різними метаболічними шляхами. Тестостерон може перетворюватися в дигідротестостерон (DHT) під впливом фермент 5 α -редактази. У людському організмі існує два види 5 α -редактази. Один з видів виявляється, у переважній більшості випадків, у печінці та у верхній оболонці органів, відмінних від геніталій, тоді як інший вид присутній у сечостатевому тракті чоловічих особин та у верхній оболонці геніталій обох статей. Тестостерон може також перетворюватися в естрадіол (E₂) під впливом ферментного комплексу ароматози, виявленої в печінці, жировому прошарку та в яєчках.

Тестостерон циркулює в крові на 98% зв'язаним з протеїном. У чоловіків майже 40% зв'язування становить зв'язування з високоафінним гормонозв'язувальним статевим глобуліном (SHBG). Інші 60% слабо зв'язані з альбуміном. Характеризуючі тестостерон виміри отримані з клінічних лабораторій. Термін "вільний" тестостерон у контексті даного опису означає фракцію тестостерону в крові, яка не зв'язана з протеїном. Термін "загальний тестостерон" або "тестостерон" у даному контексті означає кількість, складену з вільного тестостерону і тестостерону, зв'язаного з протеїном.

Термін "біодоступний тестостерон" у контексті даного опису означає HeSHBG-зв'язаний тестостерон і включає тестостерон, слабо зв'язаний з альбуміном.

Перетворення тестостерону в дигідротестостерон (DHT) заслуговує на особливу увагу у багатьох відношеннях. Наприклад, DHT зв'язується з SHBG- з більшою активністю, ніж тестостерон. Крім того, у багатьох тканинах активність тестостерону залежить від відновлення DHT, який з'єднується з цитозоль-рецепторними протеїнами. Стероїд-рецепторний комплекс після цього транспортується в ядра, де він ініціює транскрипцію і

клітинні зміни, що мають відношення до андрогенної дії. Припускають, що DHT знижує об'єм простати і сповільнює ріст пухлини простати. Таким чином, виходячи з важливості ролі, яку відіграє DHT і тестостерон для забезпечення нормального функціонування людського організму, дослідники часто вивчають і оцінюють концентрації андрогена у пацієнтів як у вигляді загального андрогена (DHT+T), так й у вигляді відношення DHT/T.

Наведена нижче таблиця, підготовлена UCLA-Harbor Medical Center, підбиває підсумок дослідженням концентрації гормонів в організмі нормального дорослого чоловіка.

Таблиця 1

Рівні гормонів в організмі нормального чоловіка

Гормон	Нормальний діапазон
Тестостерон	від 298 до 1043нг/дл (ng/dL)
Вільний тестостерон	від 3,5 до 17,9нг/дл (ng/dL)
DHT	від 31 до 193нг/дл (ng/dL)
Відношення DHT/T	від 0,052 до 0,33
DHT+T	від 372 до 1349нг/дл (ng/dL)
SHBG	від 10,8 до 46,6нмоль/л (nmol/L)
FSH	від 1,0 до 6,9мол а.о.м./мл (mIU/mL)
LH	від 1,0 до 8,1мл а.о.м./мл (mIU/mL)
E ₂	від 17,1 до 46,1пг/мл (pg/mL)

Виходячи з публікацій, спостерігаються значні розбіжності в тривалості часу напівжиття тестостерону, діапазон яких знаходиться в межах від 10 до 100 хвилин. Однак дослідники дійсно згодні з тим, що у нормального молодого чоловіка спостерігаються добові коливання тестостерону. Максимальні рівні досягаються, приблизно, з 6.00 до 8.00 ранку, при цьому показання рівнів відхиляються від максимальних значень протягом дня. Максимальний рівень тестостерону для характеристичних профілів складає 720нг/дл, а мінімальний - 430нг/дл. Однак фізіологічне значення даного добового циклу, якщо він існує, у даний час не зрозуміле.

В. Чоловіки, які страждають на гіпогонадізм, і сучасні методи лікування гіпогонадізму

Чоловічий гіпогонадізм є результатом різних патофізіологічних станів, при яких концентрація тестостерону падає нижче нормального рівня. Гіпогонадічний стан іноді пов'язаний з цілим рядом фізіологічних змін, наприклад, зі зниженням інтересу до сексу, імпотенцією, зниженням маси тіла (виснаженням), зниженням щільності кісток, депресією та занепадом сил.

Дослідники поділяють гіпогонадізм на три типи. Перший тип гіпогонадізму включає тестикулярні порушення через уроджену чи придбану анорхію, синдрому ХҮҮ, характерних рис особин чоловічої статі XX, синдрому Нунан, гонадального дисгенезу, клітинних пухлин Лейдіга, порушення процесу опускання яєчок, варикозного розширення вен сім'яного канатика, синдрому Sertoli-Cell-Only,

крипторхідизму, білатерального перекруту, синдрому блукаючих яєчок (втрачаючих здатність функціонувати), орхієктомії, синдрому Клайнфелтера-Рейнфенштейна-Олбрайта, хіміотерапії, токсичного отруєння алкоголем або важкими металами, загальних захворювань (ниркової недостатності, цирозу печінки, діабету, міотонічної дистрофії). Пацієнти з першим типом гіпогонадізму виявляють інтактний механізм зворотного зв'язку, при якому низькі концентрації сироваткового тестостерону асоціюються з високими концентраціями FSH і LH. Проте через тестикулярну чи іншу недостатність високі концентрації LH виявляються нездатними ефективно стимулювати відтворення тестостерону.

Другий тип гіпогонадізму передбачає дефіцит ідіопатичного гонадотропіну або LH-виділяючого (секретуючого) гормону. Даний тип гіподинамізму включає синдром Колмана, синдром Прадера-Лабхарта-Віллі, синдром Лоренса-Муна-Бідля, недостатність гіпофіза/аденоми, синдром Паскуаліні, гемохроматоз, гіперпролактинемію або гіпофіз-гіпоталамічне ослаблення через пухлину, травми, радіації чи ожиріння. Оскільки пацієнти з другим типом гіпогонадізму не виявляють інтактного метаболічного шляху зворотного зв'язку, знижені концентрації тестостерону не асоціюються з підвищеними рівнями LH чи FSH. Таким чином, дані чоловіки хоча й мають низькі рівні сироватки тестостерону, проте їхні гонадотропини знаходяться в нормі, наближаючись до нижньої межі.

Третій тип гіпогонадізму, цілком ймовірно, належить від віку. Чоловік відчуває повільне, але неухильне зниження вмісту середньої кількості тестостерону у віці, приблизно після 20-30 років. За підрахунками дослідників, дане зниження складає 1-2% на рік. Дослідження, що зачіпають різні вікові групи чоловіків, засвідчили, що середнє значення кількості тестостерону у віці 80 років складає приблизно 75% від тієї кількості, що спостерігалася у 30 років. Оскільки у чоловіків сироваткова концентрація SHBG з віком збільшується, зниження біологічно активного і вільного тестостерону відбувається навіть інтенсивніше, ніж зниження загального тестостерону. Дослідники підраховали, що, приблизно, 50% здорових чоловіків у віці від 50 до 70 років мають рівні біологічно активного тестостерону нижче нормальної нижньої межі. Більш того, циркадний (навколодобовий) ритм концентрації тестостерону з віком у чоловіків знижується, загасає або цілком зникає. Проблема старіння, головним чином, пов'язана з функціонуванням гіроталамічно-гіпофізного апарату. Так, наприклад, дослідники встановили, що з віком рівні LH не підвищуються, незважаючи на знижен-

ня рівнів тестостерону. Незалежно від причини такі дефіцити тестостерону, що не піддаються лікуванню, у чоловіків старшого віку можуть привести до різних фізіологічних змін, включаючи порушення статевих функцій, зниження лібідо, втрату м'язової маси, зниження щільності кісток, депресію, дисонанс свідомості. Неминучим результатом всього цього є виникнення геріатричного гіпогонадізму або, іншими словами, "чоловічої менопаузи".

Нині гіпогонадізм є найбільш поширеною гормональною недостатністю у чоловіків, що уражає 5 чоловік на кожну тисячу. Підраховано, що тільки п'ять відсотків з обстежених від чотирьох до п'яти мільйонів американських чоловіків усіх віків, уражених гіпогонадізмом, одержують терапію, що забезпечує адекватну заміну невисначуемого тестостерону. Таким чином, протягом ряду років дослідники вивчали способи введення тестостерону в організм чоловіка. Ці способи включають внутрішньом'язові ін'єкції (43%), заповнення за рахунок орального приймання всередину (24%), імплантати кульок (пігулок) (23%) і трансдермальні бляшки (10%). Підсумкова інформація про такі способи подана у таблиці 2.

Таблиця 2

Метод приймання і дозування різних тестостеронових препаратів

Препарат	Метод приймання	Доза повного заміщення
При клінічному вживанні		
Енантат тестостерону	Внутрішньом'язово	200-25,0г кожн. 2-3 тижн.
Ципіонат тестостерону	Внутрішньом'язово	200мг кожні 2 тижня
Ундеканат тестостерону	Оральнo	2-4 капсули по 40мг щодня
Трансдерм. тестостеронова бляшка	Скротальна шкіра	1 мембрана на день
Трансдермальна тестостеронова бляшка	Нескротальна шкіра	1-2 системи на день
Імплантати тестостерону	Імплантація під шкіру черевної зони	3-6 імплантатів масою 200мг кожні 6 місяців
У стадії розробки		
Циклодекстрин тестостерону	Під язика	2,5-5,0мг два рази на день
Ундеканат тестостерону	Внутрішньом'язово	1000мг кожні 8-10 тижнів
Буциклат тестостерону	Внутрішньом'язово	1000мг кожні 12-16 тижнів
Мікросфери тестостерону	Внутрішньом'язово	315мг протягом 11 тижнів
Що вийшли з вживання		
17 α -Метилтестостерон	Оральнo	25-5,0г на день
Флуоксиместерон	Під язика	10-25мг на день
	Оральнo	10-20мг на день

Як буде пояснено нижче, усі застосовувані у даний час способи заповнення тестостерону характеризуються одним або декількома недоліками, наприклад, небажані фармакокінетичні характеристики або подразнення шкіри. Таким чином, незважаючи на те, що необхідність в ефективній методиці заміни тестостерону існує десятки років, альтернативного терапевтичного способу заміни тестостерону, позбавленого перелічених вище недоліків, не було розроблено. Даний винахід вирішує задачу створення 1% тестостеронового гідропиритового гелю, який позбавляє проблем, по-

в'язаних з використанням існуючих способів заміни тестостерону.

1. Підшкірні пігулки-імплантати

Підшкірні пігулки-імплантати використовуються для здійснення способів заміни тестостерону з 1940 року. Імплантат приготують шляхом розплаву кристалічного тестостерону в циліндричній формі. У даний час пігулки-імплантати виготовляються з вмістом або 100мг (довжина 6мм, площа поверхні 117мм²), або 200мг тестостерону (довжина 12мм, площа поверхні 202мм²). Пацієнти одержують дозування в межах від 100 до 1200мг у за-

лежності від індивідуальної потреби. Імпланти вживляються підшкірно за допомогою трокара або канюлі чи хірургічним шляхом у відносно малорухомій зоні. Часто імплантат розміщують у нижній стінці черевної порожнини або в сідниці. Вживлення здійснюють під місцевою анестезією, а ранку закривають клейовою пов'язкою або накладають акуратний шов.

Використання імплантів пов'язане з цілим рядом незручностей. Насамперед, вживлення імплантів потребує здійснення хірургічної процедури, якій багато гіпогонадальних чоловіків просто не хочуть себе піддавати. Крім того, імплантотерапія містить ризик відторгнення імплантата (8,5%), кровотечі (2,3%) або внесення інфекції (0,6%). Існує також ризик утворення рубців. Можливо, найбільш серйозним недоліком є те, що фармакокінетичний профіль терапії з використанням пігулки-імпланту не забезпечує чоловіка належним рівнем відповідного тестостерону. Як правило, підшкірні імпланти тестостерону забезпечують суперфізіологічно високі рівні сироваткового тестостерону, які повільно знижуються, так що перед черговою ін'єкцією наявні знижені у порівнянні з нормою рівні тестостерону. Наприклад, в одному з недавніх проведених фармакокінетичних досліджень гіпогонадальні пацієнти, що одержали шість імплантів (1200мг тестостерону), показали протягом перших двох днів після застосування даного виду терапії первинний короточасний сплеск виділення тестостерону. Стабільна картина підтримувалася протягом понад два наступних місяці (2 доба: 0015нг/дл; 63 доба: 990нг/дл). Після цього рівні тестостерону знижувалися до базової оцінки 300 діб. Сироваткові концентрації DHT також значно піднімалися над базовою оцінкою, досягаючи піка на 63 добу після вживлення і значно перевищуючи при цьому верхню межу нормального діапазону. Від 21 до 189 діб відношення DHT/T значно збільшувалося. Фармакокінетичні профілі тестостерону, DHT, DHT/T, одержані в результаті даного дослідження, показані на Фіг.1. [Див. Jockenhovel et al., Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneous Testosterone Implants in Hypogonadal Men (Фармакокінетика і фармадинамика підшкірних імплантів тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм), 45 Clinical Endocrinology 61-71 (1996)]. Інші дослідження, спрямовані на вивчення імплантів, демонструють такі ж неприйнятні фармакокінетичні профілі.

2. Ін'єкції ефірів тестостерону

Починаючи з 1950-х років, вчені проводили експериментальні дослідження з використанням внутрішньом'язової ін'єкції речовин уповільненого усмоктування, наприклад, ефірів тестостерону (енантату, ципіонату) для підвищення рівнів сироватки тестостерону у чоловіків, які страждають гіпогонадізмом. Більш пізні дослідження включали ін'єкції біциклату тестостерону або ундеканоату з використанням розчинника на олійній основі. Інші дослідники вводили тестостерон з використанням ін'єкцій тестостеронових мікрокапсул.

Способи лікування методом ін'єкцій ефіру тестостерону мають цілий ряд недоліків. Пацієнти, які одержують лікування, що включає ін'єкції, часто

скаржаться на те, що механізм ін'єкції дуже хворобливий і викликає місцеву реакцію шкіри. Крім того, лікування, що передбачає введення мікрокапсул тестостерону, потребує проведення двох одночасних внутрішньом'язових упорскувань досить великих обсягів, що може становити складність у виконанні через високу густину розчину і тенденції до закупорення голки. Деякі чоловіки вважають спосіб лікування з використанням ін'єкцій тестостерону незручним для себе, оскільки він пов'язаний з відвідуванням лікаря кожних два-три тижні.

В однаковій мірі негативним є той факт, що лікування, засноване на заповненні відсутнього тестостерону за допомогою упорскування його в організм людини, викликає формування небажаного фармакокінетичного профілю. Даний профіль, в основному, демонструє суперфізіологічну концентрацію тестостерону протягом перших 24-48 годин, після чого настає поступовий спад - часто до фізіологічних рівнів нижче норми - протягом наступних декількох тижнів. Подібні високі рівні сироваткового тестостерону при паралельному збільшенні E_2 розглядаються також як причина виникнення у деяких пацієнтів акне і гінекомастії, а також поліцистемії, що іноді виникає особливо у пацієнтів більш старшого віку, які одержують ін'єкції ефірів тестостерону. У випадку упорскування біциклату тестостерону лікування насилу забезпечує нормальні рівні сироватки андрогена, а максимальне збільшення сироваткового тестостерону порівняно з базовою оцінкою у середньому не перевищує 172нг/дл. Оскільки встановлено, що лібідо, потенція, настрій і тонуус можуть залежати безпосередньо від рівня сироваткового тестостерону, дійшли висновку, що ін'єкції тестостерону справляють на них негативний вплив. Отже, ін'єкції тестостерону є неприйнятним способом лікування, що передбачає такий шлях заповнення тестостерону.

3. Препарати андрогенів для орального (під'язикового) трансбукального приймання

У 1970-х роках вчені почали використання оральних, під'язикових або трансбукальних препаратів андрогенів (наприклад, флуоксиместерону, 17 α -метил-тестостерону або тестостерону ундеканоату) як засоби, що заміщають тестостерон. Зовсім недавно дослідники поставили експеримент з використанням під'язикового введення тестостерон-гідроксипропіл-бета-циклодекстрин-вмісних комплексів. Як й очікувалося, як флуоксиместерон, так і метилтестостерон є 17-алкілованими і тому асоціюються з поняттям печінкової токсичності. Оскільки дані речовини повинні спочатку пройти через печінку, вони також чинять несприятливий вплив на сироватковий ліпідний профіль, підвищуючи LDL і знижуючи HDL та вуглецевий обмін. Оскільки ундеканоат тестостерону вибірково абсорбується через лімфосистему кишкового тракту, він не був схвалений у Сполучених Штатах.

Фармакокінетичні профілі для орального, під'язикового і трансбукального механізмів приймання є небажаними для пацієнтів також ще й тому, що вони піддаються впливу суперфізіологічних тестостеронових рівнів, після яких настає швидке повернення до гранично припустимого вмісту хімічного компонента в організмі. Наприклад, один з

недавно проведених експериментів показав, що пацієнти одержували пікові рівні сироваткового гормону в межах 30 хвилин після введення в організм з середньою концентрацією сироваткового тестостерону 2688 ± 147 нг/дл, а повернення до гранично припустимого вмісту даного компонента в організмі відбувалося вже через 4-6 годин. [Див. Dobs et al., Pharmacokinetics Characteristics, Efficacy and Safety of Buccal Testosterone in Hypogonadal Males (Фармакокінетичні характеристики, ефективність і безпека трансбукального тестостерону у чоловічих особин, які страждають на гіпогонадізм): A Pilot Study, 83 J Clinical Endocrinology and Metabolism 33-39 (1998)]. До цього часу здатність даних механізмів уведення зазначеного компонента змінювати фізіологічні параметри (наприклад, м'язову масу, м'язову силу, резорбцію кістки, уриноекскрецію кальцію, остеогенез) не одержувала належного підтвердження. Точно так само вчені висловили припущення, що надмірні фізіологічні рівні тестостерону, цілком ймовірно, не чинять якихось додаткових сприятливих впливів на психологічний стан людини, наприклад, на стан озлобленості, нервозність, дратівливість.

4. Трансдермальні накладки тестостерону

Не так давно системи введення тестостерону були розширені за рахунок використання трансдермальних накладок. У даний час використовують три типи таких накладок, відомих на ринку збуту під назвами: TESTODERM®, TESTODERM® TTS, ANDRODERM®.

а. TESTODERM®

TESTODERM® [Alza Pharmaceuticals, Mountain View, CA], був першою створеною тестостерон-вмісною накладкою. Нині накладка TESTODERM® існує двох розмірів (40 або 60 см^2). Накладка містить 10 або 15 мг тестостерону і від неї організм одержує $4,0 \text{ мг}$ або $6,0 \text{ мг}$ тестостерону на день. TESTODERM® поміщають на обголену скротальну шкіру і закріплюють, нагріваючи протягом декількох секунд за допомогою фена.

На Фіг.2 показаний стандартний фармакокінетичний профіль профільного тестостерону для накладок розмірами 40 см^2 і 60 см^2 . Дослідження

також показали, що після двох-чотирьох тижнів безперервного щоденного добового приймання середня концентрація плазми DHT DHT/T зростає у порівнянні з нормою. Високі рівні сироваткового DHT, приблизно, викликаються обміном, що активувався, речовин 5α -редактази у скротальній шкірі.

З накладками TESTODERM® пов'язані деякі проблеми. Не дивно, що багато чоловіків не зазнають задоволення від неприємних моментів, пов'язаних з сухим голінням скротального волосся для забезпечення максимального контакту. Крім того, пацієнти можуть виявитися не в змозі носити тісно прилягаючу нижню білизну протягом періоду лікування. Часто у чоловіків відбувається зсув накладки. За звичай це трапляється при виконанні якихось фізичних дій або у жарку погоду. У багатьох випадках чоловік відчуває свербіж або опухання у скротальній ділянці. І нарешті, деяким пацієнтам так і не вдається знайти адекватні рівні сироваткового гормону.

б. TESTODERM® TTS

Найостаннішою розробкою в ділянці нескротальних накладок є TESTODERM® TTS [Alza Pharmaceuticals, Mountain View, CA]. Вона являє собою обтурувальну накладку, що прикладається раз на день до руки, спини або верхньої частини сідниць. Система складається з еластичної основи з прозорої поліестер/етилен-вінілацетатної кополімерної плівки, резервуара з лікарським засобом тестостероном і етилен-вінілацетат-кополімерної мембрани, покритої шаром поліізобутиленовим клейким складом. Клейку поверхню захищає покриття силіконом прокладка з поліестеру.

Після накладення накладки концентрації сироваткового тестостерону піднімаються до максимального значення через 2-4 години і повертаються до стану гранично припустимого вмісту даного компонента в організмі протягом двох годин після видалення системи. Проте багато чоловіків не в змозі знайти і зберегти постійність рівнів тестостерону в межах нормального діапазону. Фармакокінетичні параметри концентрацій тестостерону подані в таблиці.

Таблиця 3

Параметри тестостерону TESTODERM® TTS

Параметри	День 1	День 5
$C_{\text{макс}}$ (нг/дл)	492 ± 149	473 ± 148
$T_{\text{макс}}$ (год.)	3,9	3,0
$C_{\text{мін}}$ (нг/дл)	164 ± 104	189 ± 86
$T_{\text{мін}}$ (год.)	0	0

Як показано на Фіг.3, за допомогою накладки TESTODERM® TTS забезпечується традиційний 24-годинний стійкий стан концентрацій тестостерону.

Оскільки накладка TESTODERM® прикладається до скротальної шкіри, а накладка

TESTODERM® TTS прикладається до нескротальної шкіри, обидві ці накладки забезпечують різні стабільні стани концентрацій двох основних метаболітів DHT, E_2

Таблиця 4

Рівні гормонів при використанні TESTODERM® і TESTODERM® TTS

Гормон	Плацебо	TESTODERM®	TESTODERM® TTS
DHT (нг/дл)	11	134	38
E ₂ (пг/мл)	3,8	10	21,4

Точно так само як і при скротальній накладці лікування за допомогою TESTODERM® TTS утворює відношення DHT/Т, яке не відрізняється від лікування плацебо. Однак обидві системи страждають тим самим недоліком. При клінічних дослідженнях TESTODERM® TTS асоціюється з виникненням тимчасового свербіж у 12% пацієнтів, еритемою у 3% пацієнтів і станом *pruritus* у 2% пацієнтів. Крім того, в один із днів досліджень з загальною тривалістю 14 днів у 42% хворих спостерігалися по три і більше випадків відшарувань, з яких 33% відбулися під час фізичного навантаження.

с. ANDRODERM®

ANDRODERM® [Watson Laboratories, Inc., Corona, CA] являє собою тестостерон-вмісну накладку, що прикладається до нескротальної шкіри. Кругла накладка має площу поверхні 37см². Накладка складається з резервуара для рідини, що містить 12,2мг тестостерону і розчин, з посиленою проникною здатністю, що містить етанол, воду, моногліцериди, ефіри жирних кислот і желеутворювальні речовини. Запропонована доза з двох накладок, що наноситься на кожну ніч обертальними рухами на спину, живіт, верхню частину передпліччя чи на стегно, містить від 4,1 до 6,8мг тестостерону.

Фармакокінетичний профіль клінічного дослідження стабільного стану результатів введення ANDRODERM® поданий на Фіг.4. Як правило, після повторного накладення накладки ANDRODERM® рівні сироваткового тестостерону поступово збільшуються протягом восьми годин після кожного накладення накладки, а потім залишаються на цьому рівні ще протягом біля восьми годин, перш ніж почати знижуватися.

За результатами клінічних досліджень, ANDRODERM® асоціюється з подразненням шкіри майже у третини пацієнтів і від 10% до 15% учасників експерименту повідомили про припинення лікування через хронічне подразнення шкірного покриву. Повідомлялося, що попереднє нанесення кортикостероїдного крему на ділянку накладення накладки з ANDRODERM® повинне було знизити хворобливі відчуття і гостроту подразнення шкіри. Однак за результатами останніх перевірок хворобливість реакції шкірних покривів досить велика, щоб припинити даний вид лікування у 52% пацієнтів. [Див. Parker et al., Experience with Transdermal Testosterone Replacement in Hypogonadal Men, 50 Clinical Endocrinology (Oxf) 57-62 (1999)]. Звіт про експеримент містить наступний висновок:

Дві третини респондентів вважали андронакладки (андропечі) незадовільними. Різними пацієнтами накладки описувалися як такі, що утворюють шум, неприйнятний на вигляд, викликають нескромні запитання у оточуючих, викликають не-

зручності при накладенні і знятті та неприйнятні у цілому для використання. Вони спадають в басейнах, душах, викликають непристойні зауваження спортивних партнерів, а також залишають позбавлені волосся червоні плями на тулубі та кінцівках. Собаки, дружини і діти нервують при звуках, що видають накладки при здійсненні рухів тіла. Пацієнти з обмеженою рухливістю або позбавлені спритності (а вік деяких з них може перевищувати 70 років) вважають, що їх важко розпаковувати і накладати на спину.

d. Заключні дані відносно трансдермальної накладки

У цілому, трансдермальна накладка пропонує поліпшений фармакокінетичний профіль у порівнянні з відомими з існуючого рівня техніки механізмами введення тестостерону. Однак, як вже відзначалося вище, клінічні показання і дані спостережень показують, що всі види накладок мають значні недоліки, наприклад, *buritua*, пухирі, що нагадують опікові, і еритема. Крім того, одне з останніх досліджень змушує зробити висновок про те, що побічні ефекти, пов'язані із застосуванням систем трансдермальних накладок, "значно згладжені" у порівнянні з клінічними показаннями. [Див. Parker, supra]. Таким чином, трансдермальні накладки для більшості чоловіків усе ще залишаються непринятною альтернативою терапії, що забезпечує заміну тестостерону.

5. Гелі DHT

Нещодавно дослідники розпочали вивчення способу нанесення DHT на шкіру у вигляді трансдермального гелю. Однак фармакокінетика гелю DHT значно відрізняється від фармакокінетики гелю тестостерону. Результатом нанесення гелю DHT є зниження рівнів сироваткового тестостерону, E₂, LH і FSH. Таким чином, гелі DHT неефективні при вирішенні задачі підвищення рівнів тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм.

Отже, існує нагальна потреба у створенні препарату тестостерону, який би безпечно і ефективно забезпечував заданий оптимальний фармакокінетичний профіль.

Даний винахід спрямований на розв'язання поставлених задач і досягнення переваг, пов'язаних з їх вирішенням. Відповідно до винаходу запропоновано гель тестостерону. Щоденне застосування трансдермального гелю чоловіками, які страждають на гіпогонадізм, дає унікальний фармакокінетичний профіль стійкого стану тестостерону. Тривале лікування додатково забезпечує підвищену концентрацію мінералів у кістках, активізоване лібідо, зросло ерекційну частоту і почуття задоволення, підвищення життєвого тонусу, м'язової сили, поліпшення будови тіла без значних подразнень шкіри. Даний винахід спрямований

також на створення унікального способу введення гелю тестостерону, при якому використовують обгортковий матеріал (пакет) з поліетиленовою прокладкою, сумісною з компонентами гелю.

Стислий опис фігур

На Фіг.1 показаний графік концентрацій тестостерону, концентрацій DHT і відношення DHT/T у пацієнтів, що одержують підшкірні імплантанти-пігулки тестостерону, протягом 300 діб після імплантації.

На Фіг.2 показаний 24-годинний фармакокінетичний профіль тестостерону у пацієнта, який одержує накладку з TESTODERM® площею від 40см² до 60см².

На Фіг.3 показаний 24-годинний фармакокінетичний профіль тестостерону у пацієнта, який одержує накладку з TESTODERM® TTS.

На Фіг.4 показаний 24-годинний фармакокінетичний профіль тестостерону у пацієнта, який одержує накладку з ANDRODERM®.

На Фіг.5(a) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, перед одержанням 5,0г/день AndroGel, 10,0г/день AndroGel® або накладку з тестостерону (групою початкової терапії).

На Фіг.5(b) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, у перший день одержання або 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладки з тестостерону (групою початкової терапії).

На Фіг.5(c) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, на тридцятий день одержання або 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладки з тестостерону (групою початкової терапії).

На Фіг.5(d) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, на дев'яностий день одержання або 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладки з тестостерону (групою початкової терапії).

На Фіг.5(e) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, на сто вісімдесятий день одержання або 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладки з тестостерону (групою завершальної терапії).

На Фіг.5(f) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, на 0-й; 1-й; 30-й; 90-й і 180-й день одержання 5,0г/день AndroGel®.

На Фіг.5(g) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, на 0-й; 1-й; 30-й; 90-й і 180-й день одержання 10,0г/день AndroGel®.

На Фіг.5(h) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, на 0-й; 1-й; 30-й; 90-й і 180-й день одержання накладки з тестостерону.

На Фіг.6(a) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль вільного тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, у перший день одержання або 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладки з тестостерону (групою початкової терапії).

На Фіг.6(b) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль вільного тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, на тридцятий день одержання або 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладки з тестостерону (групою початкової терапії).

На Фіг.6(c) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль вільного тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, на дев'яностий день одержання або 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладки з тестостерону (групою початкової терапії).

На Фіг.6(d) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль вільного тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, на сто вісімдесятий день одержання або 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладки з тестостерону (групою завершальної терапії).

На Фіг.6(e) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль вільного тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, на 0-й; 1-й; 30-й; 90-й і 180-й день одержання 5,0г/день AndroGel®.

На Фіг.6(f) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль вільного тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, на 0-й; 1-й; 30-й; 90-й і 180-й день одержання 10,0г/день AndroGel®.

На Фіг.6(g) поданий графік, що показує 24-годинний фармакокінетичний профіль вільного тестостерону у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, на 0-й; 1-й; 30-й; 90-й і 180-й день одержання накладки з тестостерону.

На Фіг.7 поданий графік, що показує концентрацію DHT по днях протягом періоду часу від 0 по 180-й день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону (групою початкової терапії).

На Фіг.8 поданий графік, що показує відношення DHT/T по днях протягом періоду часу від 0 по 180-й день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону (групою початкової терапії).

На Фіг.9 поданий графік, що показує повні концентрації андрогена (DHT+T) по днях протягом періоду часу від 0 по 180-й день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону (групою початкової терапії).

На Фіг.10 поданий графік, що показує концентрацію E₂ по днях протягом періоду часу від 0 по 180-й день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®,

На Фіг.14(а) подана гістограма, що показує зміни у BMD стегна у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, після 180 днів лікування 5,0г/день AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладкою з тестостерону.

На Фіг.22(а) поданий графік, що демонструє показники сексуальних дій, по днях протягом періоду часу від 0 по 180-ий день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день

AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону.

На Фіг.22(b) поданий графік, що демонструє показники дій задоволення ерекції, по днях протягом періоду часу від 0 по 180-ий день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону.

На Фіг.22(c) поданий графік, що демонструє процентні показники ерекції, по днях протягом періоду часу від 0 по 180-ий день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону.

На Фіг.23(a) поданий графік, що демонструє показники позитивних емоцій, по днях протягом періоду часу від 0 по 180-ий день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону.

На Фіг.23(b) поданий графік, що демонструє показники негативних емоцій, по днях протягом періоду часу від 0 по 180-ий день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону.

На Фіг.24(a) подана гістограма, що демонструє зміни у міцності ноги на 90-й і 180-й день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону.

На Фіг.24(b) подана гістограма, що демонструє зміни у міцності руки (передпліччя) на 90-й і 180-й день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону.

На Фіг.25(a) подана гістограма, що демонструє зміни у загальній масі тіла на 90-й і 180-й день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону.

На Фіг.25(b) подана гістограма, що демонструє зміни у м'язовій масі тіла на 90-й і 180-й день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону.

На Фіг.25(c) подана гістограма, що демонструє зміни у жировій масі на 90-й і 180-й день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону.

На Фіг.25(d) подана гістограма, що демонструє зміни у процентному вмісті жирової маси тіла на 90-й і 180-й день у чоловіків, які страждають на гіпогонадізм і одержують або 5,0г/день AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, або накладку з тестостерону.

Хоча даний винахід може бути представлений цілим рядом різних прикладів здійснення, у даному описі наведені тільки деякі з них, при цьому слід мати на увазі, що опис цих прикладів є лише ілюстрацією основних суттєвих ознак, а обсяг захисту винаходу не обмежується наведеними прикладами.

Даний винахід спрямований на створення фармацевтичної композиції, призначеної для введення через шкіру і яка містить, щонайменше, один активний фармацевтичний інгредієнт (наприклад, тестостерон) у гідроспиртовому гелі. Обсягу винаходу поширюється на використовувані у фармацевтичній композиції активні інгредієнти, які можуть включати анаболічні стероїди, наприклад, андроізоксазол, боластерон, клостебол, етилестренол, формілдієнолон, 4-гідрокси-19-нортестостерон, метенолон, метилтриєнолон, надролон, оксиместерон, хінболон, стенболон, тренболон; андрогенні стероїди, наприклад, болденон, флюоксиместерон, местанолон, местеролон, метандростенолон, 17-метилтестостерон, 17 α -метил-тестостерон 3-циклопентилевої ефір, норетандролон, норметандрон, оксандролон, оксиметолон, прастерон, станлолон, станозолол, дигідротестостерон, тестостерон; а також прогестогени, наприклад, анагестон, хлормадинонацетат, делмадинонацетат, демегестон, диметистерон, дигідрогестерон, етинілестренол, етистерон, етинодіолдіацетат, флюорогестонацетат, гестоген, гестоноронкапроат, галопрогестерон, 17-гідрокси-16-метилпрогестерон, 17 β -гідроксипрогестерон, 17 α -гідроксипрогестеронкапроат, медрогестон, медроксипрогестерон, мегестролацетат, меленгестрол, норетиндронацетат, норетинодрел, норгестерон, норгестимат, норгестрел, норгестриєнон, 19-норпрогестерон, норвіністерон, пентагестрон, прогестерон, промегестрон, хінгестрон і тренгестон; а також всі енантіомери (дзеркальні ізомери), ізомери і похідні цих сполук. [На основі переліку, поданого в The Merck Index, Merck & Co. Rahway, N.J. (1998)].

Додатково до активного інгредієнта гель містить один або декілька нижчих спиртів, наприклад, етанол або ізопропанол, речовину, що підсилює проникнення інгредієнта усередину, згущувач і воду. Крім того, композиція за даним винаходом може на вибір містити солі, що зм'якшують речовини, стабілізатори, протимікробні речовини, ароматизувальні речовини і прискорювачі.

Під поняттям "речовина, що підсилює проникнення інгредієнта усередину," слід розуміти відому речовину, що прискорює проникнення ліків через шкіру. До даних речовин належать так звані акселеранти, ад'юванти, промотори сорбції, об'єднані загальним поняттям "підсилювачі". Цей клас включає речовини з різним механізмом дії, зокрема, і такі, які мають функціональну здатність підвищувати розчинність і розсіювати ліки, а також такі, які поліпшують черезшкірну усмоктуваність шляхом зміни здатності ороговілого шару (stratus corneum) утримувати вологу, шляхом зм'якшення шкіри, поліпшуючи проникність шкіри, діючи як помічники проникності або як активізатори відкриття волосся-

них фолікул, або шляхом зміни стану шкіри, наприклад, пограничного шару.

Підсилювачем проникності за даним винаходом є функціональне похідне жирної кислоти, яке включає ізостеричні модифікації жирних кислот або безкислотних похідних карбоксилової функціональної групи жирної кислоти або її ізостеричних модифікацій. В одному з прикладів здійснення функціонального похідного жирної кислоти подане ненасиченою алканойною кислотою у якій група -COOH заміщена її функціональним похідним, наприклад, спиртами, поліолами, амідами та їхніми заміщеними похідними. Термін "жирна кислота" означає жирну кислоту, що має від чотирьох (4) до двадцяти чотирьох (24) атомів вуглецю. Необмежувальні приклади підсилювачів проникнення ліків включають жирні кислоти C8-C22, наприклад, ізостеаринову кислоту, октаноїнову кислоту й олеїнову кислоту; жирні спирти C8-C22, наприклад, олеїловий спирт і лауриловий спирт; нижчі алкілові ефіри жирних кислот C8-C22, наприклад, етилолеат, ізопропілміристат, бутілстеарат і метиллаурат; ди(нижчі)алкілові ефіри дикислот C6-C8, наприклад, діізопропіладипат; моногліцериди жирних кислот C8-C22, наприклад, гліцерилмонолаурат, тетрагідрофурфурил-алкоголь-поліетилен-гліколь-ефір; поліетиленгліколь, пропілен-гліколь; 2-(2-етоксіетоксі)етанол; діетиленгліколь-мометил-ефір; алкіларілові ефіри окислу поліетилену, мометиллові ефіри окислу поліетилену; диметиллові ефіри окислу поліетилену; диметилловий сульфоксид; гліцерол; етилацетат; ефір ацетоектової кислоти, алкілпіролідон; терпени.

Застосовувані згущувачі можуть включати аніонні полімери, наприклад, поліакрилову кислоту (CARBOPOL® виробництва B.F. Goodrich Specialty

Polymers and Chemical Division of Cleveland, Ohio), карбоксиметилцелюлозу та інші подібні речовини. Додатково до зазначеного вище, згущувачі, підсилювачі, ад'юванти можна знайти в [United States Pharmacopeia/National Formulary (2000); ReMington's The Science and Practice of Pharmacy, Meade Publishing Co].

Кількість лікарського засобу, що має бути включений в композицію, змінюється в залежності від особливостей ліків, очікуваної терапевтичної дії, проміжку часу, протягом якогогель повинен забезпечити лікувальний ефект. Композицію використовують у "фармакологічно ефективній кількості". Це означає, що концентрація лікарського засобу повинна бути такою, щоб у композиції був забезпечений належний терапевтичний рівень ліків, що постачається в тканини протягом усього періоду часу, колигель повинен бути використаний. Специфіка такого постачання залежить від числа похідних, що включають дані ліки, форми ліків, періоду часу, протягом якого окрема дозована одиниця повинна бути використана, швидкості витікання ліків з гелю, площі поверхні нанесення і т.п. Необхідну кількість ліків, що вводяться, можна експериментально визначити, ґрунтуючись на швидкості витікання ліків черезгель і через шкіру з використанням підсилювачів та без них.

Один з таких гелів тестостерону зовсім недавно був розроблений у Сполучених Штатах Америки. Нині він захищений зареєстрованим товарним знаком AndroGel® на ім'я Unimed Pharmaceuticals, Inc., Deerfield, Illinois, одного із заявників даної заявки. В одному з прикладів здійсненнягель складається з наступних речовин, приблизно, у таких кількостях:

Таблиця 5

Склад AndroGel®

Речовина	Кількість (вагових частин/на одну вагову частину (w/w)) на 100г гелю
Тестостерон	1,0г
Карбопол 980	0,90г
Ізопропілміристат	0,50г
0,1 NNaOH	4,72г
Етанол (95% w/w)	72,5г*
Очищена вода (qs)	до 100г

Дорівнює 67г етанолу.

Фахівець, який має достатню кваліфікацію у даній галузі, повинен розуміти, що кількість складових компонентів композиції може змінюватися в межах обсягу захисту даного винаходу. Наприклад, композиція може містити від 0,1г до 10,0г тестостерону, від 0,1г до 5,0г карбополу, від 0,1г до 5,0г ізопропілміристату, від 30,0г до 98,0г етанолу.

Терапевтично ефективна кількість гелю наноситься пацієнтом на певну ділянку шкіри. Комбінація з ліпофільного тестостерону і гідроспиртового гелю допомагає перемістити тестостерон у зовнішні шари шкіри, де він абсорбується, а потім повільно виділяється в кровоносну систему. Згідно з наведеними даними, приймання гелю відповідно

до даного винаходу супроводжується підтвердженою ефективністю.

Токсичність і терапевтична дієвість активних інгредієнтів може бути визначена за допомогою стандартних процедур, наприклад, при визначенні LD₅₀ (летальний фактор дозування до 50% популяції) і ED₅₀ (доза, терапевтично ефективна у 50% популяції). Співвідношення доз між токсичною і лікувальною діями складає терапевтичний індекс і може бути виражене відношенням LD₅₀/ED₅₀. Більш прийнятні сполуки, які мають великі величини значень терапевтичних індексів. При необхідності використання сполук, що мають побічні токсичні дії, слід приділити особливу увагу розробці системи доставки зазначених сполук в уражену

ділянку тканини, щоб звести до мінімуму можливість руйнівної дії на неінфіковані клітини і тим самим знизити побічні ефекти.

Термін "лікування" у контексті даного опису стосується будь-яких видів лікування людського стану або хвороби і включає: (1) запобігання виникненню захворювання або хворобливому стану у суб'єкта, який може бути схильний до захворювання, однак у даний момент хвороба ще не може бути діагностована, (2) пригнічення хвороби або хворобливого стану, тобто призупинення її розвитку, (3) ослаблення хвороби або хворобливого стану, тобто забезпечення регресії хворобливого стану, або (4) ослаблення важкості стану, викликаного хворобою, тобто призупинення симптомів хвороби.

Хоча приклади здійснення даного винаходу включають лікування порушень, що стосуються чоловіків, які страждають на гіпогонадізм, композиція і спосіб за винаходом можуть бути використані для лікування даних захворювань у будь-якого виду тварин, наприклад, у собак, свиней, овець, коней, корів, кішок, тварин, що живуть у зоопарках, і тварин, яких розводять на фермах з комерційною метою.

Далі представлений опис прикладів здійснення, які не слід розглядати як обмеження обсягу захисту винаходу. Ознаки протипоставлених матеріалів, згаданих у даній заявці, включені методом посилань. Якщо інше не передбачено, даний винахід може бути здійснений на практиці з використанням традиційних фармакологічних і фармацевтичних засобів, відомих з існуючого рівня техніки.

Приклад 1: Лікування гіпогонадізму у чоловіків

Один з прикладів здійснення винаходу включає застосування трансдермальної аплікації AndroGel® як лікування гіпогонадізму у чоловіків.

Як буде показано нижче, застосування гелю забезпечує унікальний фармакокінетичний профіль тестостерону, а також супровідне модулювання декількох додаткових статевих гормонів. Використання гелю тестостерону при лікуванні чоловічих особин, які страждають на гіпогонадізм, призвело до (1) підвищення концентрації мінералів у кістках, (2) посилення лібідо, (3) підвищеної ерективної здатності і здатності до задоволення, (4) підвищення життєвого тону, (5) до збільшення м'язової сили, поліпшення будови тіла, наприклад, збільшення загальної м'язової маси і зниження загальної жирової маси тіла. Крім того, застосування гелю не викликає значного подразнення шкіри.

Способи

Для здійснення даного прикладу здійснення винаходу чоловіки, які страждають на гіпогонадізм, відбиралися для досліджень у 16 центрах Сполучених Штатів. У дослідженні брали участь пацієнти від 19 до 68 років, у яких при скринінгу одиничні ранкові рівні сироваткового тестостерону виявлялися дорівнюючими або менше 300нг/дл (10,4нмол/л). В експерименті брали участь 227 пацієнтів: 73, 78 і 76 одержали 5,0г/день AndroGel® (що постачали 50мг/день тестостерону шляхом нанесення гелю на шкіру, при цьому 10% тестостерону або 5мг всоталися в шкіру), 10,0г/день AndroGel® (що постачали 100мг/день тестостерону шляхом нанесення гелю на шкіру, при цьому 10% тестостерону або 10мг всоталися в шкіру), або ANDRODERM® тестостеронову накладку (Т-накладку) (що постачала тестостерон 50мг/день), відповідно.

Відповідно до таблиці 6, за вихідними даними різких відмінностей у показниках серед пацієнтів різних груп не спостерігалось.

Таблиця 6

Вихідні характеристики чоловіків, які страждають на гіпогонадізм

Лікувальна група	Накладка Т	AndroGel® (5,0г/день)	AndroGel® (10,0г/день)
1	2	3	4
Число зареєстрованих суб'єктів	76	73	78
Вік (років)	51,1	51,3	51,1
Діапазон (років)	28-67	23-67	19-68
Зріст (см)	179,3±0,9	175,8±0,8	178,6±0,8
Вага (кг)	92,7±1,6	90,5±1,8	96,7±1,5
Сировпроточний тестостерон (нмол/л)	6,40±0,41	6,44±0,39	6,49±0,37
Причина гіпогонадізму			
Перший тип гіпогонадізму	34	26	34
Синдром Клайнфелтера	9	5	8
Посторхіектомія/анорхія	2	1	3
Первинна тестикулярна недостатність	23	20	23
Другий тип гіпогонадізму	15	17	12
Синдром Калмана	2	2	0
Гіпоталамічний розлад гіпофіза	6	6	3
Пухлина гіпофіза	7	9	9
Віковий гіпогонадізм	6	13	6
Природа гіпогонадізму не встановлена	21	17	26
Діагностований період часу	5,8±1,1	4,4±0,9	5,7±1,24
Кількість пацієнтів, які раніше одержували тестостерон	50 (65,8%)	38 (52,1%)	46 (59,0%)

Продовження таблиці 6

1	2	3	4
Тип раніше застосовуваного гормонального лікування			
Внутрішньом'язові ін'єкції	26	20	28
Трансдермальна накладка	12	7	8
Всі інші типи	12	11	10
Тривалість лікування (років)	5,8±1,0	5,4±0,8	4,6±0,07

П'ятдесят один відсоток (93/227) суб'єктів до цього не піддавалися тестостерон-замінній терапії. Чоловіки, які страждають на гіпогонадизм і вже піддавалися лікуванню, були звільнені від ін'єкцій ефіру тестостерону протягом, як мінімум, шести тижнів, а від орального і трансдермального приймання андрогенів - протягом чотирьох тижнів до виведення результатів досліджень на екран (сканування). Крім гіпогонадизму, суб'єкти мали добре здоров'я, про що свідчили медична карта, об'єктивне обстеження, розгорнутий аналіз крові, аналіз сечі і біохімічний аналіз сироватки. Якщо хворі приймали засоби, що знижують вміст ліпідів, або транквілізатори, дозування стабілізували, щонайменше, протягом трьох місяців до проведення обстеження. Під час обстеження менше 5% суб'єктів додатково приймали кальцій або вітамін D. Суб'єкти, що брали участь в експерименті, не страждали ніякими хронічними захворюваннями, не мали алкогольної або наркотичної залежності. Показники ректального обстеження були в нормі, аналіз методом фазової розчинності показав результат менше 4нг/мл, а швидкість струменя сечі склала 12мл/с або більше. Пацієнтів виключали з процесу обстеження, якщо в них спостерігалось широке ураження шкірного покриву, що могло негативно вплинути на процес всмоктуваності тестостерону, або якщо зафіксований в історії хвороби випадок лікування методом накладки ANDRODERM® раніше викликав подразнення шкіри. Виключалися суб'єкти, вага яких складала менше 80% або більше 140% їхньої еталонної ваги.

Дослідження проводилися паралельно в різних центрах, при цьому з додержанням принципу випадкового вибору порівнювалися результати лікування двох дозувань AndroGel® з результатом лікування накладкою з тестостерону ANDRODERM®. Стосовно дозування AndroGel® здійснювалося "двічі сліпе" дослідження, а стосовно групи накладок тестостерону ANDRODERM® дослідження були відкрито маркованими. Протягом перших трьох місяців досліджень (від першого по дев'яностий день) суб'єкти за випадковим вибором одержували 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel® або дві нескротальні накладки. Протягом наступних трьох місяців досліджень (від дев'яносто першого по сто вісімдесятий день) дані суб'єкти одержували одне з наступних лікувань: 5,0г/день AndroGel®, 10,0г/день AndroGel®, 7,5г/день AndroGel®, або дві нескротальні накладки. Пацієнти, які застосовували AndroGel®, одержували тільки попередньо запланований сироватковий тестостерон, вимірюваний на шістдесятий день, якщо рівні в них виявлялися в межах норми, а саме від 300 до 1000нг/дл (від 10,4 до

34,7нмол/л), потім їм продовжували призначати початкові дози. Тим пацієнтам, у яких рівні тестостерону виявлялися нижче 3,00нг/дл, а також тим, кому спочатку призначали 5,0г/день AndroGel®, у тому числі й пацієнтам, що одержували 10,0г/день AndroGel®, у яких рівні перевищували 1000нг/дл, знову призначали 7,5г/день AndroGel®, який повинен був наноситися протягом періоду від дев'яносто першого по сто вісімдесятий день.

Відповідно, на дев'яностий день були зроблені поправки в дозуванні для груп, що одержували AndroGel®, на основі рівнів попередньо введеного сироваткового тестостерону, встановлених на шістдесятий день. Двадцять суб'єктів у групі 5,0г/день AndroGel® одержали збільшену дозу 7,5г/день AndroGel®. Двадцять пацієнтів у групі 10,0г/день AndroGel® одержали зменшену дозу до 7,5г/день AndroGel®. Були виявлені три пацієнта у групі з накладкою тестостерону, яких переключили на групу з 5,0г/день AndroGel® у зв'язку з несприйняттям накладки організмом пацієнта. Один пацієнт, що одержував 10,0г/день AndroGel®, був переведений на дозування 5,0г/день AndroGel®, а інший пацієнт, що одержував 5,0г/день AndroGel®, був переведений на дозування 2,5г/день AndroGel®. Таким чином, кількість пацієнтів, залучених до дослідження, починаючи з дев'яносто першого дня по сто вісімдесятий, складала 51 пацієнт, що одержували 5,0г/день AndroGel®, 40 пацієнтів, що одержували 7,5г/день AndroGel®, 52 пацієнта, що одержували 10,0г/день AndroGel®, і 52 пацієнта, що продовжували лікування за допомогою накладок ANDRODERM®. У даному прикладі здійснення дані лікувальні групи можуть бути охарактеризовані двома шляхами, а саме як "вихідна" або як "фінальна" лікувальна група.

Пацієнти поверталися до дослідницького центру на 0, 30, 60, 90, 120, 150 і 180 день для проведення клінічного обстеження, для оцінки ступеня подразнення шкіри і визначення побічних ефектів. На 0, 30, 90, 120 і 180 день були взяті проби крові натошак на кальцій, неорганічний фосфор, гормон паращитовидної залози (ПТГ), остеокальцин, проколаген типу I і кістковий специфічний лужний фосфатазу (SALP). Крім того, на 0, 30, 90, 120 і 180 день були зібрані аналізи сечі натошак з двогодинною витримкою у часі на сечовий креатинін, кальцій і N-телопептиди з перехресними зв'язками колагену типу I (N-телопептид). Були проведені також й інші дослідження:

(1) Гематологія: гемоглобін, гематокрит, підрахунок еритроцитів, тромбоцитів, підрахунок лімфоцитів з диференціальними аналізами (нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, еозинофіли і базофіли);

(2) Хімія: лужна фосфатаза, аланінова амінотранссфераза, сироваткова глютамінова пировинна трансаміназа (AST/SGOT), аспаратамінотрансфераза/сироваткова глютамінова аксіалооцтова трансаміназа (AST/SGOT), загальний білірубін, креатинін, глюкоза і електроліти (натрій, калій, хлорид, бікарбонат, кальцій і неорганічний фосфор);

(3) Ліпіди: загальний холестерин, ліпопротеїн високої густини (HDL), ліпопротеїн низької густини (LDL) і тригліцериди;

(4) Аналіз сечі: колір, зовнішній вигляд, питома вага, pH, білок, глюкоза, кетони, кров, білірубін, нітрити і

(5) Інші аналізи: аналіз методом фазової розчинності (PSA) (масове обстеження (скринінг) з 90 по 180 день), пролактин (скринінг) і тестостерон (скринінг), включаючи електроліти, глюкозу, дослідження ниркових і печінкових функцій і ліпідного профілю були здійснені під час усіх візитів до поліклініки. Концентрація мінералів кістки (BMD) була досліджена у нульовий день та на сто вісімдесятий день.

A. AndroGel® і накладка ANDRODERM®

Приблизно, 250г AndroGel® були упаковані у скляні пляшечки ємністю, розрахованою на кілька дозувань. Кожне спрацювання насоса супроводжується подачею 2,25г гелю. Пацієнти, яким було призначено 5,0г/день тестостерону AndroGel®, одержали одну пляшечку AndroGel® і одну пляшечку гелю плацебо (що містив розчинник, але не тестостерон). Водночас ті пацієнти, котрим було призначено 10,0г/день тестостерону AndroGel®, одержали дві пляшечки дієздатного AndroGel®. Після цього пацієнтів проінструктували стосовно способу застосування вмісту пляшечок. Вони повинні були нанести вміст пляшечок на верхні праве і ліве передпліччя/плечі та на правий і лівий боки живота поперемінно. Наприклад, у перший день обстеження пацієнти наносили дві дози, одержані в результаті двох спрацювань насоса з однієї пляшечки, одну дозу на верхнє ліве і одну - на верхнє праве передпліччя/плече, а також дві дози, одержані в результаті двох спрацювань насоса з другої пляшечки, одну дозу на лівий і одну - на правий боки живота. Наступного дня лікування черговість нанесення ліків відбувалася у зворотному порядку. Чергування зон нанесення лікарського засобу продовжувалося протягом усього періоду лікування. Після нанесення на шкіру гель висихав вже через декілька хвилин. Відразу ж після нанесення гелю на шкіру пацієнти ретельно мили руки з милом.

Група, якій було призначено 7,5г/день AndroGel®, одержувала свою дозу з відкритим маркуванням лікарського засобу. Через 90 днів суб'єктам, що стали відомі як пацієнти, яким було призначено 7,5г/день AndroGel®, вручили три пляшечки, одна з яких містила плацебо, а дві інші - AndroGel®. Пацієнтам пояснили, що вони повинні нанести одну дозу, одержану при спрацюванні насоса пляшечки з плацебо, і три дози, одержані в результаті трьох спрацювань насоса пляшечки з AndroGel®, на чотири різні ділянки тіла за метою, описаною вище. Щодня ділянки чергувалися, додержуючись описаної вище послідовності.

Кожна накладка тестостерону ANDRODERM® містила дозу 2,5мг/день тестостерону. Їх застосовувала одна третина пацієнтів, що брали участь у дослідженні. Відповідно до інструкції, дані пацієнти повинні були раз на день прикладати дві накладки тестостерону до чистої сухої ділянки шкіри на спині, на животі, верхніх ділянках передпліч або стегон. Ділянки накладень змінювалися, приблизно, кожних 7 днів з поверненням після зазначеного тимчасового інтервалу до тієї ж самої ділянки. У ті дні, коли проводили оціночні виміри, гель/накладки наносилися, додержуючись процедури оцінки, що передувала нанесенню ліків. В інші дні гель тестостерону або накладки наносилися, приблизно, о 8 годині ранку протягом 180 днів.

В. Метод дослідження і результати 1. Фармакокінетика гормонів

На 0, 1, 30, 90 і 180 день у пацієнтів брали множинні проби крові для виміру тестостерону і вільного тестостерону за 30, 15 і 0 хвилин перед 2, 4, 8, 12, 16 і 24 годинами після нанесення AndroGel® або накладення накладки. Крім того, суб'єктів повертали на 60, 120 і 150 день для одержання одиночної проби крові перед застосуванням гелю або накладенням накладки. Сироваткові DNT, E₂, FSH, LH, SHBG вимірялися на пробах, одержаних перед нанесенням гелю на 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 день. Сироватка для всіх гормонів зберігалася в замороженому стані при -20°C до проведення дослідження. Всі проби пацієнта на кожний з гормонів вимірялися в одному і тому ж дослідженні, якщо для цього надавалася якась можливість. Після цього гормонального дослідження проводилися у лабораторії ендокринних досліджень в UCLA-Harbor Medical Center.

Наступна таблиця подає підсумкові фармакокінетичні параметри, встановлені для кожного пацієнта.

Таблиця 7

Фармакокінетичні параметри

1	2
AUC ₀₋₂₄	Зона відповідно до графіка від 0 до 24 годин, визначена завдяки використанню лінійного правила трапеції
C _{вихідн.} або C ₀	Гранично припустима концентрація (вихідна концентрація)
C _{серед.}	Середньочасова концентрація при інтервалі дозування понад 24 години, визначена з використанням AUC ₀₋₂₄ /24
C _{макс.}	Максимальна концентрація протягом 24-годин інтервалу дозування

1	2
$C_{\text{мін}}$	Мінімальна концентрація протягом 24-годин. інтервалу дозування
$T_{\text{макс.}}$	Час, при якому здійснюють $C_{\text{макс.}}$
$T_{\text{мін.}}$	Час, при якому здійснюють $C_{\text{мін.}}$
Коефіцієнт флуктуації (нестійкості)	Розширення варіацій у концентрації сироватки протягом одного дня, розраховане за $(C_{\text{макс.}} - C_{\text{мін.}}) / C_{\text{середн.}}$
Ступінь накопичення	Збільшення денної експозиції лікарського засобу при безперервному дозуванні, розраховане як відношення AUC при стабільному стані на певний день до AUC на перший день (наприклад, $AUC_{30 \text{ день}} / AUC_1 \text{ день}$)
Чистий AUC ₀₋₂₄	AUC ₀₋₂₄ на 30, 90, 180 день - AUC ₀₋₂₄ на 0 день

а. Фармакокінетика тестостерону

(1) Методи

Рівні сироваткового тестостерону вимірювали після екстрагування за допомогою етилацетату і нексану методом спеціального радіоімунаналізу (RIA) з використанням реагентів з ICN (Costa Mesa, CA). Перехресна реактивність антисироватки, використаної в RIA тестостерону, складала 2,0% для DNT, 2,3% для андростенедіону, 0,8% для 3- β -андростанедіолу, 0,6% для етіохоланолону і менш ніж 0,01% для інших стероїдів, що брали участь у дослідженні. Нижня межа кількісного підрахунку (LLQ) сироваткового тестостерону, виміряна в результаті даних досліджень, складала 25нг/дл (0,87нмол/л). Середня погрішність проби тестостерону, встановлена методом визначення пікового потенціалу (методом спляю) вільної від стероїдів сироватки при зміні кількості тестостерону (від 0,9нмол/л до 52нмол/л), складала 104%, при цьому діапазон її значень знаходився в межах від 92% до 117%. Коефіцієнти інтра-проб та інтер-проб аналізу тестостерону склали 7,3 і 11,1%, відповідно, для нормальних дорослих чоловіків. У нормальних дорослих чоловічих особин концентрації тестостерону складали від 298 до 1043нг/дл (від 10,33 до 36,17нмол/л) за визначенням UCLA-Harbor Medical Center.

(2) Вихідна концентрація

Як показано в таблиці 8 і на Фіг.5(a), у вихідному стані середні концентрації сироваткового тестостерону протягом 24 годин ($C_{\text{середн.}}$) були однакові для всіх груп і їх значення знаходилися нижче припустимої межі для нормальних дорослих чоловічих особин. Крім того, коливання в концентраціях сироватки (виходячи з мінімальних і максимальних концентрацій протягом 24-годинного періоду, $C_{\text{макс.}}$ і $C_{\text{мін.}}$, відповідно) протягом доби також були однакові для всіх трьох груп. На Фіг.5(a) показано, що середні рівні тестостерону характеризувалися максимальним рівневим значенням з 8 до 10 годин ранку (тобто протягом часового проміжку від 0 до 2 годин) і мінімальним у діапазоні від 8 до 12 годин пізніше, демонструючи нерізкі денні коливання у вмісті сироваткового тестостерону. Біля однієї третини пацієнтів у кожній з груп мали значення $C_{\text{середн.}}$, що знаходиться в межах нижнього денного (для 0 дня) показника для нормальних дорослих чоловіків (24/73 - для групи 5,0г/день AndroGel®, 26/78 - для групи 10,0г/день AndroGel® і 25/76 - для групи з накладкою тестостерону). Всі пацієнти, за винятком трьох, відповідали критерію реєстрації допуску з сироваткового тестостерону менше 300нг/дл (10,4нмол/л).

Таблиця 8(a)

Вихідні фармакокінетичні параметри для групи початкової терапії(середнє±SD)

	5,0г/день Т-гель	10,0г/день Т-гель	Т-накладка
N	73	78	76
$C_{\text{середн.}}$ (нг/дл)	273±130	248±140	237±139
$C_{\text{макс.}}$ (нг/дл)	328±178	333±194	314±179
$T_{\text{макс.}}$ *(год.)	4,0 (0,0-24,5)	7,9 (0,0-24,7)	4,0 (0,0-24,3)
$C_{\text{мін.}}$ (нг/дл)	175±104	188±112	181±112
$T_{\text{мін.}}$ *(год.)	8,01 (0,0-24,1)	8,0 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-23,9)
Коефіцієнт нестійкості (відношення)	0,627±0,479	0,556±0,384	0,576±0,341

* Середнє значення (Діапазон*).

Таблиця 8(b)

Вихідні фармакокінетичні параметри для групи завершальної терапії(середнє+SD)

	Дози, одержані під час вихідної→поширюваної фаз лікування				
	5,0г/день Т-гель	5,0-7,5г/день Т-гель	10,0-7,5г/день Т-гель	10,0г/день Т-гель	Т-накладка
N	53	20	20	58	76
C _{середн.} (нг/дл)	247±137	212±109	282±157	236±133	237±140
C _{макс.} (нг/дл)	333±180	313±174	408±241	307±170	314±179
T _{макс.} *(год.)	4,0 (0,0-24,5)	4,0 (0,0-24,0)	19,7 (0,0-24,3)	4,0 (0,0-24,7)	4,0 (0,0-24,3)
C _{мін.} (нг/дл)	185±111	150±80	206±130	182±106	181±112
T _{мін.} *(год.)	8,0 (0,0-24,1)	11,9 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-23,3)	8,0 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-23,9)
Коефіцієнт нестійкості (від- ношення)	0,600±0,471	0,699±0,503	0,678±0,580	0,514±0,284	0,576±0,341

Середнє значення (Діапазон)

(3) Перший день

На Фіг.5(b) і таблицях 8(c)-(d) поданий фармакокінетичний профіль для всіх трьох груп вихідної фази лікування після першого введення трансдермального тестостерону. Як правило, лікування, що включає нанесення AndroGel® і накладку тестостерону, забезпечує досить інтенсивне підвищення концентрацій тестостерону, щоб привести пацієнта в нормальний стан вже після закінчення декількох годин. Однак навіть у перший день фармакокінетичні профілі істотно відрізнялися для

груп, що приймали AndroGel® і накладку тестостерону. Значення сироваткового тестостерону найбільш швидко зростали у групі, що одержувала накладку тестостерону, досягаючи максимальної концентрації (C_{макс.}) через 12 годин (T_{макс.}). Навпаки, сироватковий тестостерон підвищувався поступово стабільно до нормального вмісту після нанесення AndroGel® з досягненням максимальних рівнів C_{макс.} через 22 і 16 годин для групи 5,0г/день AndroGel® і групи 10,0г/день AndroGel®, відповідно.

Таблиця 8(c)

Фармакокінетичні параметри першого дня для групи початкової терапії (середнє+SD)

	5,0г/день Т-гель	10,0г/день Т-гель	Т-накладка
N	73	76	74
C _{середн.} (нг/дл)	398±156	514±227	482±204
C _{макс.} (нг/дл)	560±269	748±349	645±280
T _{макс.} *(год.)	22,1 (0,0-25,3)	16,0 (0,0-24,3)	11,8 (1,8-24,0)
C _{мін.} (нг/дл)	228±122	250±143	232±132
T _{мін.} *(год.)	1,9 (0,0-24,0)	0,0 (0,0-24,2)	1,5 (0,0-24,0)

Середнє значення (Діапазон)

Таблиця 8(d)

Фармакокінетичні параметри першого дня для групи завершальної терапії (середнє+SD)

	Дози, одержані під час вихідної→поширюваної фаз лікування				
	5,0г/день Т-гель	5,0-7,5г/день Т-гель	10,0-7,5г/день Т-гель	10,0г/день Т-гель	Т-накладка
1	2	3	4	5	6
N	53	20	19	57	74
C _{середн.} (нг/дл)	411±160	363±143	554±243	500±223	482±204
C _{макс.} (нг/дл)	573±285	525±223	819±359	724±346	645±280
T _{макс.} *(год.)	22,1 (0,0-25,3)	19,5 (1,8-24,3)	15,7 (3,9-24,0)	23,0 (0,0-24,3)	11,8 (1,8-24,0)
C _{мін.} (нг/дл)	237±125	204±112	265±154	245±140	232±132

1	2	3	4	5	6
T _{мін.} *(год.)	1,8 (0,0-24,0)	3,5 (0,0-24,0)	1,9 (0,0-24,2)	0,0 (0,0-23,8)	1,5 (0,0-24,0)
Коефіцієнт не- стійкості (відно- шення)	0,600± 0,471	0,699±0,503	0,678±0,580	0,514± 0,284	0,576± 0,341

Середнє значення (Діапазон)

(4) Дні 30-й, 90-й і 180-й

На Фіг.5(с) і 5(d)) поданий унікальний 24-годинний фармакокінетичний профіль пацієнтів, що одержували лікування нанесенням AndroGel® на 30 і 90 день. У групах, що одержують AndroGel®, рівні сироваткового тестостерону виявляли невелике і різне за ступенем збільшення відразу ж після одержання дозованого препарату. Потім рівні поверталися до відносно постійних величин. Навпаки, у групі пацієнтів, що одержували накладку тестостерону, спостерігався інтенсивний сплеск підвищення рівня тестостерону у перші 8-12 годин, більш стійкі показники у наступні 8 годин і потім зниження до вихідного стану попереднього дня. Після нанесення гелю на 30 і 90 день значення C_{середн.} у групі 10,0г/день AndroGel® виявилось в 1,4 рази більше, ніж у групі 5,0г/день AndroGel®, і в 1,9 рази більше, ніж у групі, що використовує накладки тестостерону. Група, що використовує накладки тестостерону, характеризувалася також значенням C_{мін.} істотно нижче нижньої межі нормального діапазону значень. На 30 день ступінь накопичення тестостерону склала 0,94 для групи, що застосовувала накладки тестостерону, демонструючи фактичну відсутність накопичення. Ступені накопичення, що характеризуються значеннями 1,54 і 1,9, були значно вищі для групи 5,0г/день AndroGel® і для групи 10,0г/день AndroGel®, відповідно. Різниця у ступенях накопичення чітко виявлялася на 90-й день. Ці дані вказують на те, що препарати AndroGel® мають більш тривалий активний час напівжиття, ніж накладки тестостерону.

На Фіг.5(e) поданий 24-годинний фармакокінетичний профіль для лікувальних груп на 180 день. В принципі, виходячи із змісту таблиці 8(e), одержані концентрації сироваткового тестостерону і фармакокінетичні параметри були такими ж, як і ті, що були одержані на 30 і 90 день у пацієнтів, які продовжували одержувати лікування відповідно до методу сліпого відбору. Дані таблиці 8(f) показують, що пацієнти, віднесені до групи 7,5г/день AndroGel®, не відрізнялися однорідністю. Пацієнти, які раніше належали до групи, що одержувала

10,0г/день AndroGel®, виявляли тенденцію до придбання більш високих рівнів тестостерону, ніж ті, які раніше одержували 5,0г/день AndroGel®. На 180 день значення C_{середн.} у групі пацієнтів, що одержували 10,0г/день AndroGel®, які були перетворені в групу, що одержувала 7,5г/день AndroGel®, на 90 день склало 744нг/дл, що в 1,7 рази перевищувало величину середнього значення C_{середн.}, яка становила 450нг/дл для пацієнтів, титрованих у групу, що одержувала 7,5г/день AndroGel®, з групи, що одержувала 5,0г/день AndroGel®. Незважаючи на додавання величини 2,5г/день до дози у 5,0г/день, з метою одержання 7,5г/день AndroGel®, середнє значення C_{середн.} залишалось нижче того значення, яке було характерне для пацієнтів, що продовжували належати до групи з дозуванням, що складало 5,0г/день. У групі 7,5г/день AndroGel®, одержаної шляхом перетворення групи 10,0г/день AndroGel®, середнє значення C_{середн.} стало дорівнювати тому, що досягалося пацієнтами, які продовжують належати до групи 10,0г/день AndroGel®, без титрації дози. Ці результати дають можливість припустити, що багато виключених з досліджень респондентів насправді виявилися погано інформованими пацієнтами. Наприклад, якщо пацієнт не дотримується відповідних правил при нанесенні AndroGel® (наприклад, переважно з контейнера з плацебо або відразу перед ванною), то збільшена доза не забезпечить жодного додаткового позитивного ефекту.

На Фіг.5(f)-(h) подані порівняльні характеристики фармакокінетичних профілів групи 5,0г/день AndroGel®, групи 10,0г/день AndroGel® і групи, що одержала накладку тестостерону у 0, 30, 90 і 180 день, відповідно. В принципі, середні рівні сироваткового тестостерону у групі, що одержує накладку тестостерону, залишалися в нижній межі діапазону нормальних показників протягом всього періоду лікування. Навпаки, середні рівні сироваткового тестостерону залишалися в межах від 490нг/дл до 570нг/дл для групи 5,0г/день AndroGel®, і в межах від 630нг/дл до 860нг/дл AndroGel® - для групи 10,0г/день AndroGel®.

Таблиця 8(е)

Фармакокінетичні параметри тестостерону першого дня для групи початкової терапії (середнє+SD)

	5,0г/день Т-гель	10,0г/день Т-гель	Т-накладка
День 30-й	N = 66	N = 74	N = 70
С _{середн.} (нг/дл)	566±262	792±294	419±163
С _{макс.} (нг/дл)	876±466	1200±482	576±223
Т _{макс.} *(год.)	7,9 (0,0-24,0)	7,8 (0,0-24,3)	11,3 (0,0-24,0)
С _{мін.} (нг/дл)	361±149	505±233	235±122
Т _{мін.} *(год.)	8,0 (0,0-24,1)	8,0 (0,0-25,8)	2,0 (0,0-24,2)
Коефіцієнт нестійкості (відношення)	0,857±0,331	0,895±0,434	0,823±0,289
Ступінь накопичення (відношення)	1,529±0,726	1,911±1,588	0,937±0,354
День 90-й	N = 65	N = 73	N = 64
С _{середн.} (нг/дл)	553±247	792±276	417±157
С _{макс.} (нг/дл)	846±444	1204±570	597±242
Т _{макс.} *(год.)	4,0 (0,0-24,1)	7,9 (0,0-25,2)	8,1 (0,0-25,0)
С _{мін.} (нг/дл)	354±147	501±193	213±105
Т _{мін.} *(год.)	4,0 (0,0-25,3)	8,0 (0,0-24,8)	2,0 (0,0-24,0)
Коефіцієнт нестійкості (відношення)	0,851±0,402	0,859±0,399	0,937±0,442
Ступінь накопичення (відношення)	1,615±0,859	1,927±1,310	0,971 ±0,454
День 180-й	N = 63	N = 68	N = 45
С _{середн.} (нг/дл)	520±227	722±242	403±163
С _{макс.} (нг/дл)	779±359	1091±437	580±240
Т _{макс.} *(ГОД.)	4,0 (0,0-24,0)	7,9 (0,0-24,0)	10,0 (0,0-24,0)
С _{мін.} (нг/дл)	348±164	485±184	223±114
Т _{мін.} *(год.)	11,9 (0,0-24,0)	11,8 (0,0-27,4)	2,0 (0,0-25,7)
Коефіцієнт нестійкості (відношення)	0,845±0,379	0,829±0,392	0,891±0,319
Ступінь накопичення (відношення)	1,523±1,024	1,897±2,123	0,954±0,4105

Середнє значення (Діапазон)

Таблиця 8(f)

Фармакокінетичні параметри 30, 90,180 днів для групи завершальної терапії (середнє+SD)

	Дози, одержані під час вихідної→поширюваної фаз лікування				
	5,0г/день Т-гель	5,0→7,5г/день Т-гель	10,0→7,5г/день Т-гель	10,0г/день Т-гель	Т-накладка
1	2	3	4	5	6
День 30-й	N = 47	N=19	N=19	N=55	N=70
С _{середн.} (нг/дл)	604±288	472±148	946±399	739±230	419±163
С _{макс.} (нг/дл)	941±509	716±294	1409±556	1128±436	576±223
Т _{макс.} *(год.)	7,9 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-24,3)	7,8 (0,0-24,3)	11,3 (0,0-24,0)
С _{мін.} (нг/дл)	387±159	296±97	600±339	471±175	235±122
Т _{мін.} *(год.)	8,1 (0,0-24,1)	1,7 (0,0-24,1)	11,4 (0,0-24,1)	8,0 (0,0-25,8)	2,0 (0,0-24,2)
Коефіцієнт нестійкості (відношення)	0,861±0,341	0,846±0,315	0,927±0,409	0,884±0,445	0,823±0,287
Ступінь накопичення (відношення)	1,543±0,747	1,494±0,691	2,053±1,393	1,864±1,657	0,937±0,354
День 90-й	N=45	N=20	N=18	N=55	N=64
С _{середн.} (нг/дл)	596±266	455±164	859±298	771±268	417±157
С _{макс.} (нг/дл)	931±455	654±359	1398±733	1141±498	597±242
Т _{макс.} *(год.)	3,8 (0,0-24,1)	7,7 (0,0-24,0)	7,9 (0,0-24,0)	7,9 (0,0-25,2)	8,1 (0,0-25,0)
С _{мін.} (нг/дл)	384±147	286±125	532±181	492±197	213±105

Продовження таблиці 8(f)

1	2	3	4	5	6
T _{мін.} *(год.)	7,9 (0,0-25,3)	0,0 (0,0-24,0)	12,0 (0,0-24,1)	4,0 (0,0-24,8)	2,0 (0,0-24,0)
Коефіцієнт нестійкості (відношення)	0,886±0,391	0,771±0,425	0,959±0,490	0,826±0,363	0,937±0,442
Ступінь накопичення (відношення)	1,593±0,813	1,737±1,145	1,752±0,700	1,952±1,380	0,971±0,453
День 180-й	N = 44	N=18	N=19	N=48	N=41
C _{середн.} (нг/дл)	555±225	450±219	744±420	713±209	408±165
C _{макс.} (нг/дл)	803±347	680±369	1110±468	1083±434	578±245
T _{макс.} *(год.)	5,8 (0,0-24,0)	2,0 (0,0-24,0)	7,8 (0,0-24,0)	7,7 (0,0-24,0)	10,6 (0,0-24,0)
C _{мін.} (нг/дл)	371±165	302±150	505±233	485±156	222±116
T _{мін.} *(год.)	11,9 (0,0-24,0)	9,9 (0,0-24,0)	12,0 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-27,4)	2,0 (0,0-25,7)
Коефіцієнт нестійкості (відношення)	0,853±0,402	0,833±0,335	0,824±0,298	0,818±0,421	0,866±0,311
Ступінь накопичення (відношення)	1,541±0,917	NA	NA	2,061±2,445	0,969±0,415

* Середнє значення (Діапазон*).

(5) Пропорційність дозувань AndroGel®

Таблиця 8(g) демонструє збільшення AUC₀₋₂₄ на 30, 90 і 180 день у порівнянні з вихідною величиною (чистою AUC₀₋₂₄), що передуює процесу лікування. Щоб оцінити пропорційність дозувань, була здійснена біоеквівалентна оцінка лог-перетвореного AUC з використанням як єдиний фактор фактора "лікування". Значення AUC порівнювалися після віднімання вмісту AUC від ендогенної секреції тестостерону (AUC за станом на 0 день) і приведення у відповідність з двократною різницею у дозі, що призначалася. Відношення (фактор, коефіцієнт) AUC на 30 день склало 0,95 (90% С.І.: 0,75-1,19), а на 90 день відношення склало 0,92 (90% С.І.: 0,73-1,17). Після поєднання даних на 30 і 90 дні відношення AUC склало 0,93 (90% С.І.: 0,79 -1,10).

Дані демонструють пропорційність дозувань для лікування за допомогою AndroGel® . Середнє

геометричне значення збільшення AUC₀₋₂₄ від 0 до 30 і 90 днів збільшилось у два рази як для групи з дозуванням 10,0г/день, так і для групи з дозуванням 5,0г/день. Збільшення середнього геометричного на 125нг/дл у рівні C_{середн.} сироваткового тестостерону є результатом впливу кожних 2,5г/день AndroGel®. Іншими словами, дані показують, що 0,1г/день AndroGel® забезпечує збільшення концентрації сироваткового тестостерону, у середньому, на 5нг/дл. Така пропорційність дозування допомагає лікарю правильно обрати дозування при призначенні лікарського засобу. Оскільки AndroGel® приготується у 2,5г упаковках (що містять 25мг тестостерону), підраховано, що кожна 2,5г упаковка може забезпечити збільшення значення C_{середн.} у сироватковому тестостероні на 125нг/дл.

Таблиця 8(g)

Чистий AUC₀₋₂₄ на 30, 90 і 180 день після трансдермального приймання тестостерону

	T: Накладка тестостерону	T: Гель 5,0г/день	T: Гель 10,0г/день
30-й день	154±18	268±28	446±30
90-й день	157±20	263±29	461±28
180-й день	160±25	250±32	401±27

У порівнянні з вихідними значеннями, що передували лікуванню, збільшення значень AUC₀₋₂₄ у групах, що приймали засоби з дозуваннями 10,0г/день і 5,0г/день, приблизно у 2,7 і 1,7 рази перевершувало результат, одержаний від застосування накладки тестостерону.

(b) Фармакокінетика концентрації сироваткового вільного тестостерону

(1) Методи

Сироватковий вільний тестостерон був виміряний методом радіоімунаналізу (RIA) діалізату після нічного рівноважного діалізу з використанням тих самих реагентів RIA, що використовували-

ся при дослідженнях тестостерону. Використовуючи метод рівноважного діалізу, сироватковий вільний тестостерон був LLQ-оцінений як тестостерон, що характеризується показанням 22пмол/л. Коли при збільшенні доз тестостерону у дорослих чоловічих особин вимірявся піковий потенціал вільної від стероїдів сироватки, зростаючі кількості вільного тестостерону відновлювалися зі ступенем змінюваності в діапазоні від 11,0 до 18,5%. Фактори інтра- та інтерпроб вільного тестостерону складалі 15% і 16,8% для величин, що характеризували дорослих нормальних чоловіків, відповідно. За оцінкою UCLA-Harbor Medical Center, концентрації

вільного тестостерону коливалися від 3,48 до 17,9нг/дл (від 121 до 620пмол/л) у нормальних дорослих чоловіків.

(2) Фармакокінетичні результати

Відповідно до таблиці 9, фармакокінетичні параметри сироваткового вільного тестостерону є дзеркальним відображенням фармакокінетичних параметрів сироваткового загального тестостерону, описаних вище. У вихідному стані (0 день) середні концентрації сироваткового вільного тестостерону ($C_{\text{середн.}}$) були однакові для всіх трьох груп і відповідали нижній межі діапазону значень, характерних для дорослих чоловіків. Максимальні концентрації сироваткового вільного тестостерону спостерігалися в період від 8 до 10 ранку, мінімальні - після закінчення періоду часу від 8 до 16 годин. Ці дані включають незначні денні коливання сироваткового тестостерону.

На Фіг.6(a) подані 24-годинні фармакокінетичні профілі трьох лікувальних груп у перший день. Після накладення накладки тестостерону рівні сироваткового вільного тестостерону досягли пікового значення через 12 годин, приблизно на 4 години раніше, ніж це відбулося з групами, що застосовували AndroGel®. Потім рівні сироваткового вільного тестостерону знижувалися у групі, що застосовувала накладки тестостерону, тоді як у групах, що застосовували AndroGel, рівні вільного сироваткового тестостерону продовжували зростати.

На Фіг.6(b) і Фіг.6(c) подані фармакокінетичні профілі вільного тестостерону у лікувальних групах, що застосовували AndroGel®, які нагадували унікальні профілі тестостерону на 30 і 90 день. Після застосування AndroGel® середні рівні сироваткового вільного тестостерону у трьох групах виявлялися в межах норми. Подібно результатам, що стосуються загального тестостерону, значення ($C_{\text{середн.}}$) вільного тестостерону, досягнуте групою, що приймала дозу 10,0г/день, у 1,4 рази переви-

щувало значення, що було одержане у групі, що приймала дозу 5,0г/день, і у 1,7 рази перевищувало значення, що було одержане у групі, що застосовувала накладку тестостерону. Крім того, ступінь накопичення у пацієнтів, що приймали накладку тестостерону, виявлявся значно нижчим, ніж у пацієнтів групи, що приймала дозу 5,0г/день AndroGel®, і групи, що приймала дозу 10,0г/день AndroGel®.

На Фіг.6(d) подані концентрації вільного тестостерону у груп завершальної терапії на 180 день. В основному, концентрації вільного тестостерону відповідали зразку сироваткового тестостерону. 24-годинні фармакокінетичні параметри виявлялися ідентичними параметрам, що відповідають 30 і 90-му дням у пацієнтів, які залишалися у трьох вихідних випадково обраних групах. І знов-таки, у суб'єктів, титрованих для одержання дози 7,5г/день AndroGel®, група не була гомогенізована. $C_{\text{середн.}}$ вільного тестостерону у пацієнтів, чії дози були відкореговані зі збільшенням від 5,0 до 7,5г/день, зберігалося на 29% нижче, ніж у тих суб'єктів, які продовжували залишатися у групі з дозуванням 5,0г/день. $C_{\text{середн.}}$ вільного тестостерону у пацієнтів, чії дози були відкореговані зі зменшенням від 10,0 до 7,5г/день, виявлялося на 11% вище, ніж у тих суб'єктів, котрі продовжували залишатися у групі з дозуванням 10,0г/день.

На Фіг.6(e)-(g) показані концентрації тестостерону у трьох групах, пацієнти яких пройшли повний 180-денний курс лікування. І знов-таки, рівні вільного тестостерону відповідали рівням тестостерону. Середні рівні вільного тестостерону у всіх трьох групах знаходилися в межах норми, при цьому рівні вільного тестостерону у групі з дозуванням 10,0г/день підтримувалися більш високими як у порівнянні з групою з дозуванням 5,0г/день, так і з групою, у якій пацієнти приймали лікування за допомогою накладки тестостерону.

Таблиця 9

Фармакокінетичні параметри вільного тестостерону, досягнуті у процесі завершального лікування (середнє \pm SD)

	Дози, одержані під час вихідної→поширюваної фаз лікування				
	5,0г/день Т-гель	5,0→7,5г/день Т-гель	10,0→7,5г/день Т-гель	10,0г/день Т-гель	Т-накладка
1	2	3	4	5	6
День 0-й	N = 53	N = 20	N = 20	N = 58	N = 76
$C_{\text{середн.}}$ (нг/дл)	4,52 \pm 3,35	4,27 \pm 3,45	4,64 \pm 3,10	4,20 \pm 3,33	4,82 \pm 3,64
$C_{\text{макс.}}$ (нг/дл)	5,98 \pm 4,25	6,06 \pm 5,05	6,91 \pm 4,66	5,84 \pm 4,36	6,57 \pm 4,90
$T_{\text{макс.}}$ *(год.)	4,0 (0,0-24,5)	2,0 (0,0-24,0)	13,5 (0,0-24,2)	2,1 (0,0-24,1)	3,8 (0,0-24,0)
$C_{\text{мін.}}$ (нг/дл)	3,23 \pm 2,74	3,10 \pm 2,62	3,14 \pm 2,14	3,12 \pm 2,68	3,56 \pm 2,88
$T_{\text{мін.}}$ *(год.)	8,0 (0,0-24,2)	9,9 (0,0-16,0)	4,0 (0,0-23,3)	8,0 (0,0-24,0)	7,9 (0,0-24,0)
Коефіцієнт нестійкості (відношення)	0,604 \pm 0,342	0,674 \pm 0,512	0,756 \pm 0,597	0,634 \pm 0,420	0,614 \pm 0,362
День 1-й	N = 53	N = 20	N=19	N = 57	N = 74
$C_{\text{середн.}}$ (нг/дл)	7,50 \pm 4,83	6,80 \pm 4,82	9,94 \pm 5,04	8,93 \pm 6,09	9,04 \pm 4,81
$C_{\text{макс.}}$ (нг/дл)	10,86 \pm 7,45	10,10 \pm 7,79	15,36 \pm 7,31	13,20 \pm 8,61	12,02 \pm 6,14
$T_{\text{макс.}}$ *(год.)	16,0 (0,0-25,3)	13,9 (0,0-24,3)	15,7 (2,0-24,0)	23,5 (1,8-24,3)	12,0 (1,8-24,0)
$C_{\text{мін.}}$ (нг/дл)	4,30 \pm 3,33	3,69 \pm 3,24	3,88 \pm 2,73	4,40 \pm 3,94	4,67 \pm 3,52
$T_{\text{мін.}}$ *(год.)	0,0 (0,0-24,1)	1,8 (0,0-24,0)	0,0 (0,0-24,2)	0,0 (0,0-23,9)	0,0 (0,0-24,0)

Продовження таблиці 9

1	2	3	4	5	6
День 30-й	N = 47	N=19	N=19	N = 55	N = 70
C _{середн.} (нг/дл)	11,12±6,22	7,81±3,94	16,18±8,18	13,37±7,13	8,12±4,15
C _{макс.} (нг/дл)	16,93±10,47	11,62±6,34	25,14±10,80	19,36±9,75	11,48±5,78
T _{макс.} *(год.)	8,0 (0,0-27,8)	8,0 (0,0-26,3)	8,0 (0,0-24,3)	8,0 (0,0-24,3)	8,0 (0,0-24,0)
C _{мін.} (нг/дл)	6,99±3,82	4,78±3,10	9,99±7,19	8,25±5,22	4,31±3,20
T _{мін.} *(год.)	4,0 (0,0-24,1)	3,5 (0,0-24,1)	11,4 (0,0-24,1)	7,8 (0,0-25,8)	2,0 (0,0-24,8)
Коефіцієнт не- стійкості (від- ношення)	0,853±0,331	0,872±0,510	1,051±0,449	0,861±0,412	0,929±0,311
Ступінь нако- пичення (від- ношення)	1,653±0,820	1,479±0,925	2,065±1,523	1,953±1,626	0,980±0,387
День 90-й	N = 45	N = 20	N=18	N = 55	N = 64
C _{середн.} (нг/дл)	12,12±7,78	8,06±3,78	17,65±8,62	13,11±5,97	8,50±5,04
C _{макс.} (нг/дл)	18,75±12,90	10,76±4,48	25,29±12,42	18,61±8,20	12,04±6,81
T _{макс.} *(год.)	4,0 (0,0-24,0)	9,7 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-25,2)	11,6 (0,0-25,0)
C _{мін.} (нг/дл)	7,65±4,74	4,75±2,86	10,56±6,07	8,40±4,57	4,38±3,70
T _{мін.} *(год.)	8,0 (0,0-24,0)	1,9 (0,0-24,0)	5,9 (0,0-24,1)	4,0 (0,0-24,8)	2,0 (0,0-24,1)
Коефіцієнт не- стійкості (від- ношення)	0,913±0,492	0,815±0,292	0,870±0,401	0,812±0,335	0,968±0,402
Ступінь нако- пичення (від- ношення)	1,755±0,983	1,916±1,816	1,843±0,742	2,075±1,866	1,054±0,498
День 180-й	N = 44	N=18	N = 19	N = 48	N = 41
C _{середн.} (нг/дл)	11,01±5,24	7,80±4,63	14,14±7,73	12,77±5,70	7,25±4,90
C _{макс.} (нг/дл)	16,21±7,32	11,36±6,36	22,56±12,62	18,58±9,31	10,17±5,90
T _{макс.} *(год.)	7,9 (0,0-24,0)	2,0 (0,0-23,9)	7,8 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-24,0)	11,1 (0,0-24,0)
C _{мін.} (нг/дл)	7,18±3,964	5,32±4,06	9,54±6,45	8,23±4,01	3,90±4,20
T _{мін.} *(год.)	9,9 (0,0-24,2)	7,9 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-23,2)	11,8 (0,0-27,4)	2,5 (0,0-25,7)
Коефіцієнт не- стійкості (від- ношення)	0,897±0,502	0,838±0,378	0,950±0,501	0,815±0,397	0,967±0,370
Ступінь нако- пичення (від- ношення)	1,712±1,071	NA	NA	2,134±1,989	1,001±0,580

* Середнє значення (Діапазон*)

(с) Концентрації сироваткового дигідротестостерону (DHT)

Сироватковий DHT був виміряний методом радіоімунаналізу (RIA) після обробки зразка перманганатом калію з наступним екстрагуванням. Методи і реагенти досліджень DHT були забезпечені DSL (Webster, TX). Перехресні реактивності, використовувані при радіоімунаналізі (RIA) дигідротестостерону (DHT), склали 6,5% для 3-β-андростанедіолу, 1,2% для 3-α-андростанедіолу, 0 для 3-α-андростанедіол-глюкуроніду і 0,4% для тестостерону (після обробки перманганатом калію з наступним екстрагуванням) і менш, ніж 0,01% - для інших стероїдів, що беруть участь у дослідженнях. Така низька перехресна реактивність стосовно тестостерону була згодом підтверджена шляхом "уколу" вільної від стероїдів сироватки (введення в сироватку) 35нмол/л (1000пг/дл) тес-

тостерону і виконання DHT-досліджень на зразках. Результатом "уколу" з використанням дози тестостерону, що навіть перевершує 35нмол/л, стала величина, виміряна як менша, ніж 0,1нмол/л DHT. Нижня межа кількісного підрахунку (LLQ) сироваткового DHT у даному аналізі склала 0,43нмол/л. Середнє значення регенерації (виходу препарату) при DHT-дослідженнях, визначене шляхом "уколу" вільної від стероїдів сироватки різними кількостями DHT в межах від 0,43нмол/л до 9нмол/л, склало 101% при діапазоні значень від 83 до 114%. Коефіцієнти інтра - та інтердосліджень варіантів DHT-проб склали 7,8 і 16,6%, відповідно, для нормальних дорослих чоловіків. Згідно з еталонним даним UCLA-Harbor Medical Center, діапазон DHT у нормальних дорослих чоловіків складає від 30,7 до 193,2нг/дл (від 1,06 до 6,66нмол/л).

Відповідно до таблиці 10, перед прийманням препарату середні значення концентрацій сироваткового DHT складали від 36 до 42нг/дл, що було недалеко від нижньої межі діапазону нормальних значень для всіх трьох груп, включених у початковий етап лікування. Жоден з пацієнтів не мав концентрації DHT, значення якої перевищувало б верхню межу нормального діапазону значень за станом на день, що передував початку лікування, хоча майже половина (103 пацієнта) мали концентрації нижче нижньої межі в діапазоні значень.

На Фіг.7 наочно показано, що після приймання препаратів різниці між значеннями середніх концентрацій DHT, у залежності від різних лікуваль-

них груп, виявилася статистично досить значною, причому пацієнти, що одержували AndroGel®, мали більш високі середні значення концентрації DHT, ніж пацієнти, що користуються накладкою, і в досягненні середнього значення концентрації сироваткового DHT виявляли певну залежність від дозувань. Зокрема, після

застосування накладки тестостерону середні рівні сироваткового DHT зростали, приблизно, до 1,3-кратної величини у порівнянні з вихідним значенням, і навпаки, значення сироваткового DHT збільшувалися у 3,6 і 4,8 рази у порівнянні з вихідними значеннями після приймання AndroGel® з дозуваннями 5,0г/день і 10,0г/день, відповідно.

Таблиця 10

Концентрації DHT (нг/дл) у кожний з днів проведення дослідження на початковій стадії лікування (середнє значення +SD)

	0-й день	30-й день	60-й день	90-й день	120-й день	150-й день	180-й день
5,0г/день Т-гель	N=73 36,0±19,9	N=69 117,6± 74,9	N=70 122,6± 99,4	N=67 130,1± 99,2	N=65 121,8± 89,2	N=63 144,7± 110,5	N=65 143,7± 105,9
10,0г/день Т-гель	N=78 42,0±29,4	N=78 200,4± 127,8	N=74 222,0± 126,6	N=75 207,7± 111,0	N=68 187,3± 97,3	N=67 189,1± 102,4	N=71 206,1± 105,9
Т-накладка	N=76 37,4±21,4	N=73 50,8±34,6	N=68 49,3± 27,2	N=66 43,6± 26,9	N=49 53,0±52,8	N=46 54,0±42,5	N=49 52,1± 34,3
Перехресн. RX	0,6041	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Збільшення концентрації DHT нагадує процес, пов'язаний з концентрацією і розміщенням у шкірі 5α-редуктази. Наприклад, великі кількості 5α-редуктази у скротальній шкірі, приблизно, викликають збільшення концентрацій DHT у накладці TESTODERM®. Навпаки, накладки ANDRODERM® і TESTODERM® TTS привносять незначні зміни у рівні DHT, тому що площа поверхні накладки мала і малі кількості 5α-редуктази виявляються локалізованими у нескротальній шкірі. AndroGel®, ймовірно, викликає збільшення рівнів DHT, оскільки гель наноситься на відносно великі ділянки шкіри і тому забезпечується доступ тестостерону до великих кількостей ферментів.

До цього часу не існує інформації про несприятливій клінічній протипоказання збільшення рівнів DHT. Більш того, є підстави припустити те, що під-

вищені значення рівнів DHT можуть пригнічувати розвиток раку простати.

d. Відношення DHT/T

Згідно з даними UCLA-Harbor Medical Center, діапазон DHT/T у нормальних дорослих чоловіків складає від 0,052 до 0,328. У даному прикладі середні значення відношень для всіх трьох лікувальних груп були в межах норми на 0-й день. Як показано на Фіг.8 і в таблиці 11, було проведено лікування протягом 180 днів. Протягом лікування спостерігалися збільшення показників, залежних від концентрації тестостерону. Зокрема, групи, що одержували лікування за допомогою AndroGel®, демонстрували найбільший ріст значень відношення DHT/T. Однак середні показники відношення для всіх груп залишалися в межах норми протягом усього періоду досліджень.

Таблиця 11

Відношення DHT/T у кожний з днів проведення дослідження на початковій стадії лікування (середнє+SD)

	0-й день	30-й день	60-й день	90-й день	120-й день	150-й день	180-й день
5,0г/день Т-гель	N=73 0,198±0,137	N=68 0,230±0,104	N=70 0,256±0,132	N=67 0,248±0,121	N=65 0,266±0,119	N=62 0,290±0,145	N=64 0,273±0,160
10,0г/день Т-гель	N=78 0,206±0,163	N=77 0,266±0,124	N=74 0,313±0,160	N=74 0,300±0,131	N=68 0,308±0,145	N=67 0,325±0,142	N=71 0,291±0,124
Т-накладка	N=76 0,204±0,135	N=73 0,192±0,182	N=68 0,175±0,092	N=65 0,175±26,9	N=49 0,186±0,134	N=46 0,223±0,147	N=46 0,212±0,160
Перехресн. RX	0,7922	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0002

e. Загальний андроген (DHT+T)

Згідно з даними UCLA-Harbor Medical Center, діапазон нормальних концентрацій загального андрогена складає від 372 до 1,350нг/дл. Як пока-

зано на Фіг.9 і в таблиці 12, середні значення концентрації загального андрогена до початку дозованого лікування для всіх трьох лікувальних груп були нижче нижньої межі діапазону норм на 0-й

день, що передував початку лікування. Концентрації загального андрогена для обох груп, що приймали AndroGel®, виявилися в межах норми під час всього досліджуваного процесу лікування. Однак середні значення концентрацій у пацієнтів,

що застосовували накладки тестостерону, ледь досягали норми на 60 і 120 день і знаходилися нижче нормальної нижньої межі на 30, 90, 150 і 180-й день.

Таблиця 12

Загальний андроген (DHT+T) (нг/дл) у кожний
з днів проведення дослідження на початковій стадії лікування (середнє значення +SD)

	0-й день	30-й день	60-й день	90-й день	120-й день	150-й день	180-й день
5,0 г/день Т-гель	N=73 281±150	N=68 659± 0,398	N=70 617± 429	N=67 690±431	N=65 574±331	N=62 631±384	N=64 694±412
10,0 г/день Т-гель	N=78 307±180	N=77 974±532	N=74 1052± 806	N=74 921±420	N=68 827±361	N=67 805±383	N=71 944±432
Т-накладка	N=76 282± 0,159	N=73 369±206	N=68 392± 229	N=65 330±173	N=49 378±250	N=46 364±220	N=46 355±202
Перехресн. RX	0,7395	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

f. Концентрація E₂

Рівні сироваткового E₂ вимірювали методом прямого аналізу без екстрагування реагентами з CN (Costa Mesa). Коефіцієнти варіацій E₂ інтра-досліджень і інтер-досліджень виявилися дорівнюючими 6,5% і 7,1%, відповідно. Згідно з даними UCLA-Harbor Medical Center, середнє значення концентрації E₂ у нормальних дорослих чоловіків коливається в діапазоні від 7,1 до 46,1 пг/мл (від 63 до 169 пмол/л). Нижня межа кількісного підрахунку E₂ (LLQ) - 18 пмол/л. Кросреактивності антитіла E₂ дорівнювали 6,9% для естрону, 0,4% для ехіленіну і менше 0,01% для всіх інших стероїдів, що брали участь у дослідженнях. Точність досліджень E₂ була визначена шляхом "уколу" вільної від стероїдів сироватки при зростанні кількості E₂ (від 18 до

275 пмол/д). У порівнянні з доданою кількістю середнє значення регенерації E₂ склало 99,1% при коливаннях даного значення в діапазоні від 95 до 101%.

На Фіг.10 подані концентрації E₂, виміряні протягом всього 180-денного періоду досліджень. Середні концентрації E₂ для всіх трьох лікувальних груп перед початком лікування складали 23-24 пг/мл. У процесі дослідження рівні E₂ збільшувалися у середньому на 9,2% у групі, що застосовувала накладку тестостерону під час усього лікувального періоду, на 30,9% - у групі, що застосовувала 5,0 г/день AndroGel®, на 45,5% - у групі, що застосовувала 10,0 г/день AndroGel®. Всі середні значення концентрації знаходилися в межах норми.

Таблиця 13

Концентрація естрадіолу (пг/мл) у кожний
з днів проведення дослідження на початковій стадії лікування (середнє+SD)

	0-й день	30-й день	60-й день	90-й день	120-й день	150-й день	180-й день
5,0г/день Т-гель	N=73 23,0±9,2	N=69 29,2±11,0	N=68 28,1±10,0	N=67 31,4±11,9	N=64 28,8±9,9	N=65 30,8±12,5	N=65 32,3±13,8
10,0г/день Т-гель	N=78 24,5±9,5	N=78 33,7±11,5	N=74 36,5±13,5	N=75 37,8±13,3	N=71 34,6±10,4	N=66 35,0±11,1	N=71 36,3±13,9
Т-накладка	N=76 23,8±8,2	N=72 25,8±9,8	N=68 24,8±8,0	N=66 25,7±9,8	N=50 25,7±9,4	N=49 27,0±9,2	N=49 26,9±9,5
Перехресн. RX	0,6259	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0009	0,0006

Існує обґрунтований висновок, що E₂ відіграє важливу роль у підтриманні нормального стану кісток. Крім того, позитивно впливає на сироваткові ліпідні профілі.

g. Концентрації сироваткового SHBG

Рівні сироваткового SHBG були виміряні фотомінометричним методом (FIA), методика якого одержана від Delfia (Wallac, Gaithersburg, MD). Коефіцієнти інтра-досліджень і інтер-досліджень виявилися дорівнюючими 5% і 12%, відповідно. Нижня межа кількісного підрахунку E₂ (LLQ) - 0,5 пмол/л. Згідно з даними UCLA-Harbor Medical Center, у нормальних дорослих чоловіків нормаль-

ні показники SHBG знаходяться в межах діапазону від 0,8 до 46,6 пмол/л.

Як показано на Фіг.11 і таблиці 14, рівні сироваткового SHBG були однакові і знаходилися в межах норми для нормальних дорослих чоловіків у всіх трьох лікувальних групах у вихідному їх стані перед початком лікування. У жодній з лікувальних груп не спостерігалось суттєвих змін у порівнянні з вихідним станом у будь-який день відвідування для приймання лікарського засобу. Після заміщення тестостерону рівні сироваткового SHBG незначно знижувалися у всіх трьох груп. Найбільш значні зміни відбувалися у групі з дозуванням 10,0 г/день AndroGel®.

Таблиця 14

Концентрація SHBG (нмол/л) у кожний з днів
проведення дослідження на початковій стадії лікування (середнє+SD)

	0-й день	30-й день	60-й день	90-й день	120-й день	150-й день	180-й день
5,0г/день Т-гель	N=73 26,2±14,9	N=69 24,9±14,0	N=69 25,9± 14,4	N=67 25,5±14,7	N=66 25,2±14,1	N=65 24,9±12,9	N=65 24,2±13,6
10,0г/день Т-гель	N=78 26,6±17,8	N=78 24,8±14,5	N=75 25,2±15,5	N=75 23,6±14,7	N=72 25,5±16,5	N=68 23,8±12,5	N=71 24,0±14,5
Т-накладка	N=76 30,2±22	N=72 28,4±21,3	N=68 28,2±23	N=66 28,0±23,6	N=50 26,7±16,0	N=49 26,7±16,4	N=49 25,8±15,
Перехресн. RX	0,3565	0,3434	0,5933	0,3459	0,8578	0,5280	0,7668

h. Гонадотропіни

Сироваткові FSH і LH були виміряні за допомогою високочутливих і специфічних твердофазних імунофлуоресцентних аналізів (FIA) з використанням реагентів, забезпечених Delfia (Wallac, Gaithersburg, MD). Коефіцієнти інтра-досліджень варіацій для LH і FSH флуороімунометричних аналізів склали 4,3 і 5,2%, відповідно, а варіації інтер-досліджень для LH і FSH виявилися дорівнюючими 11,0% і 12,0%, відповідно. Для LH і FSH-досліджень нижня межа кількісного підрахунку (LLQ) була визначена дорівнюючою 0,2іо/л (імунізувальні одиниці/л). Всі зразки, узяті в одного і того ж суб'єкта, були виміряні із застосуванням того ж самого аналізу. Згідно з даними UCLA-Harbor Medical Center, у нормальних дорослих чоловіків нормальні показники для LH знаходяться в межах діапазону від 1,0 до 8,1іо/л, а для FSH - у межах діапазону від 1,0 до 6,9іо/л.

(1) FSH (Фолікулостимулювальний гормон)

Таблиця 15 (а)-(d) показує концентрації FSH протягом 180-денного періоду лікування, у залежності від причини виникнення гіпогонадізму, тобто від типу захворювання: (1) першого типу, (2) другого типу, (3) вікового або (4), природа якого не з'ясована.

Як зазначалося вище, пацієнти з гіпогонадізмом першого типу мають інтактний метаболічний

шлях гальмування за типом зворотного зв'язку, але при цьому яєчка не виділяють тестостерон. У результаті, рівні сироваткового тестостерону, що зростають, повинні привести до зниження концентрацій сироваткового FSH. У даних пацієнтів середні концентрації FSH у трьох лікувальних групах за станом на 0 день склали 21-26міо/мл, величину, що перевищує верхню межу діапазону нормальних значень. Як показано на Фіг.12(а) і в таблиці 15(а), середні значення концентрацій FSH знижувалися у процесі лікування за всіма трьома схемами. Однак тільки у групи, що одержувала дозування 10,0г/день AndroGel®, середнє значення вказаних концентрацій було знижене до нормального значення вже протягом перших 90 днів лікування. Групі, що одержувала лікування з дозуванням 10,0г/день AndroGel®, знадобилось, приблизно, 120 днів, щоб досягти стабільних результатів. Середнє значення концентрації FSH у пацієнтів, що застосовували дозування 5,0г/день AndroGel®, виявляло тенденцію до початкового зниження, яке було завершено до 30-го дня, наступна фаза зниження віднесена на 120 день і продовжувалася до кінця лікування. Середні концентрації FSH у пацієнтів, що застосовували накладку тестостерону, досягали стабільного значення після 30 днів лікування, але вони були значно вище норми.

Таблиця 15(а)

Концентрація FSH (міо/мл) у кожний з днів проведення дослідження на
початковій стадії лікування пацієнтів, які страждають на гіпогонадізм першого типу (середнє+SD)

	N	5г/день	N	10г/день	N	Т-накладка
День 0-й	26	21,6±21,0	33	20,9±15,9	34	25,5±25,5
День 30-й	23	10,6±15,0	34	10,6±14,1	31	21,4±24,6
День 60-й	24	10,8±16,9	32	7,2±12,6	31	21,7±23,4
День 90-й	24	10,4±19,7	31	5,7±10,1	30	19,5±20,0
День 120-й	24	8,1±15,2	28	4,6±10,2	21	25,3±28,4
День 150-й	22	6,7±15,0	29	5,3±11,0	21	18,6±24,0
День 180-й	26	6,2±11,3	28	5,3±11,2	22	24,5±27,4

Пацієнти, які страждають на гіпогонадізм другого типу, мають недостатню систему негативного зворотного зв'язку тестостерону. Як показано на Фіг.12(b), у 44 пацієнтів, ідентифікованих як такі, що страждають на другий тип гіпогонадізму, середні концентрації FSH знижувалися у процесі лікування, натомість зниження за весь проміжок

часу у пацієнтів з накладкою тестостерону було за статистичними даними незначним. Пацієнти, які приймали дозування 5,0г/день AndroGel®, виявляли зниження середнього значення концентрації FSH на 35% до 30-го дня при очевидному подальшому триваючому зниженні до 60-го дня. Після закінчення 90-го дня середнє значення концентра-

ції FSH у пацієнтів поступово поверталася до вихідного значення, що передувало процесу лікування. До 30-го дня всі пацієнти з групи, що застосо-

увала 10,0г/день AndroGel®, мали концентрації FSH менше нижньої межі норми.

Таблиця 15(b)

Концентрація FSH (міо/мл) у кожний з днів проведення дослідження на початковій стадії лікування пацієнтів, які страждають на гіпогонадізм другого типу (середнє±SD)

	N	5г/день	N	10г/день	N	Т-накладка
День 0-й	17	4,2±6,6	12	2,1±1,9	15	5,1±9,0
День 30-й	16	2,8±5,9	12	0,2±0,1	14	4,2±8,0
День 60-й	17	2,8±6,1	12	0,2±0,1	13	4,2±7,4
День 90-й	15	2,9±5,6	12	0,2±0,1	14	4,9±9,0
День 120-й	14	3,0±6,1	12	0,1±0,1	12	6,1±10,7
День 150-й	14	3,5±7,5	12	0,2±0,2	11	4,6±6,5
День 180-й	14	3,7±8,6	12	0,1±0,1	12	4,9±7,4

Двадцяти п'ятьом пацієнтам був поставлений діагноз вікового гіпогонадізму. Як показано на Фіг.12(с), група, що одержувала 5,0г/день AndroGel®, перед початком лікування характеризувалася середнім значенням концентрації FSH, що перевищувало норму. У даній групі пацієнтів середні значення зазначених концентрацій увійшли в норму на 30 день і знизились більш, ніж на 50% на 90-й і 180-й день. Зниження середнього значення концентрації FSH у групи пацієнтів, що

одержували 10,0г/день AndroGel®, відбувалося набагато інтенсивніше. Концентрації у всіх шести пацієнтів знизилися до значення нижче граничного нормального значення до 30-го дня і залишалися на цьому рівні протягом усього періоду досліджень. Шість пацієнтів, які застосовували накладки тестостерону, не виявляли типових ознак відносно середнього значення FSH, однак при безперервному лікуванні існувала загальна тенденція до зниження рівнів FSH.

Таблиця 15(с)

Концентрація FSH (міо/мл) у кожний з днів проведення дослідження на початковій стадії лікування пацієнтів, які страждають віковим гіпогонадізмом (середнє±SD)

	N	5г/день	N	10г/день	N	Т-накладка
День 0-й	13	8,0±9,1	6	5,2±1,9	6	4,7±1,7
День 30-й	12	4,6±7,4	6	0,4 ±0,3	6	3,7±2,0
День 60-й	12	3,9±6,6	6	0,3±0,3	4	4,3±3,3
День 90-й	11	3,8±7,0	6	0,4±0,7	4	3,5±1,9
День 120-й	11	4,2±8,3	6	0,4±0,7	4	4,2±3,3
День 150-й	11	4,3±8,1	5	0,2±0,2	4	3,4±2,7
День 180-й	11	4,0±7,2	6	0,2±0,2	4	2,7±2,1

Шістьдесят чотири пацієнти, які брали участь у дослідженні, страждали від гіпогонадізму нез'ясованої природи. Як видно на Фіг.12(d), пацієнти виявили помітну здатність до відносно швидкого зниження концентрації FSH у всіх групах, при цьому найбільше зниження досягнуте у групі, що приймала 10,0г/день AndroGel®. У групі, що приймала 10,0г/день AndroGel®, забезпечено майже 90% зниження середнього значення концентрації FSH вже на 30 день і підтримання такого стану аж до 180-го дня. У групі, що приймала 5,0г/день

AndroGel®, забезпечено майже 75% зниження середнього значення концентрації FSH вже на 30 день і підтримання цього рівня протягом часу, що залишився, відведеного на лікування. 21 пацієнт, що одержували лікування у вигляді накладки тестостерону, продемонстрували 50% зниження середнього значення концентрації FSH вже на 30 день, при цьому даний процес продовжувався до 90-го дня, коли концентрація досягла значення, що складало біля однієї третини значення, характеризуючого стан, який передував лікуванню.

Таблиця 15(d)

Концентрація FSH (міо/мл) у кожний з днів проведення дослідження на початковій стадії лікування пацієнтів, які страждають на гіпогонадізм нез'ясованої природи (середнє+SD)

	N	5г/день	N	10г/день	N	Т-накладка
День 0-й	17	4,0±1,8	26	4,1±1,6	21	3,7±1,4
День 30-й	17	1,1±1,0	26	0,5 ±0,5	21	1,8±0,8
День 60-й	16	1,1±1,1	26	0,3±0,3	18	1,6±1,0
День 90-й	17	1,1±1,1	25	0,4±0,7	18	1,2±0,9
День 120-й	16	1,2±1,4	26	0,4±0,6	12	1,4±1,0
День 150-й	17	1,4±1,4	23	0,3±0,5	13	1,4±1,2
День 180-й	16	1,0±0,9	24	0,4±0,4	11	1,3±0,9

Одержані дані показують, що пригнічення зворотного зв'язку секреції FSH відбувалося з певним ступенем активності в усіх чотирьох субпопуляціях. Популяція гіпогонадізму першого типу продемонструвала залежність від дозувань як при зміні ступеня, так й інтенсивності зниження рівнів FSH. Чутливість процесу зворотного зв'язку виявляла схильність до гальмування у віковій групі та у групі другого типу, причому тільки високі дози тестостерону могли справляти інтенсивний і пролонгований вплив на секрецію FSH. Навпаки, метаболічний шлях гальмування за зворотним зв'язком у пацієнтів групи з нез'ясованою природою гіпогонадізму виявився дуже чутливим щодо впливу навіть дуже незначної дози екзогенного тестостерону.

(2) LH

Реакція LH на тестостерон була вивчена окремо по кожній з чотирьох субпопуляцій. У таблицях 16(a)-(d) подані концентрації LH протягом усього періоду лікування.

Як показано на Фіг.13(a) і в таблиці 16(a), концентрації LH перед початком лікування складали, приблизно, 175% верхньої межі діапазону нормальних значень у пацієнтів, які страждають на гіпогонадізм першого типу. Середні показники концентрації LH знижувалися у процесі лікування в усіх групах. Однак тільки групи, що приймали AndroGel®, демонстрували таке зниження середніх значень концентрацій LH, що відповідало значенням в межах норми. Як й у випадку з FSH, чоловіки, які страждають на гіпогонадізм першого типу, що одержували AndroGel®, демонстрували ступінь та інтенсивність реактивності LH в залежності від дозувань лікарських засобів.

Таблиця 16(a)

Концентрація LH (міо/мл) у кожний з днів проведення дослідження на початковій стадії лікування пацієнтів, які страждають на гіпогонадізм першого типу (середні значення+SD)

	N	5г/день	N	10г/день	N	Т-накладка
День 0-й	26	12,2±12,1	33	13,9±14,9	33	13,3±14,3
День 30-й	23	5,6±7,6	34	5,9 ±8,1	31	10,9±12,9
День 60-й	24	6,8±9,0	32	4,8±10,0	31	10,8±11,8
День 90-й	24	5,9±9,5	31	4,2±11,0	30	10,0±11,7
День 120-й	24	6,4±11,9	28	3,8±10,4	21	11,5±11,5
День 150-й	22	4,4±8,5	29	4,0±11,3	21	7,4±6,0
День 180-й	24	4,8±6,8	28	4,0±11,9	22	11,2±10,5

Чоловіки, які страждають на гіпогонадізм другого типу, виявилися менш чутливі до екзогенного тестостерону. У 44 пацієнтів, ідентифікованих як такі, що страждають на гіпогонадізм другого типу, середні значення концентрацій LH до початку

приймання лікарських засобів знаходилися в межах нижнього значення діапазону нормальних значень. Як показано на Фіг.13(b) і в таблиці 16(b), середні значення концентрацій LH знижувалися у процесі лікування в усіх трьох груп.

Таблиця 16(b)

Концентрація LH (міо/мл) у кожний з днів проведення дослідження на початковій стадії лікування пацієнтів, які страждають на гіпогонадізм другого типу (середні значення+SD)

	N	5г/день	N	10г/день	N	Т-накладка
День 0-й	17	1,8±2,6	12	1,4±1,8	15	1,6±3,1
День 30-й	16	1,1±2,2	12	0,2±0,2	14	0,4±0,4
День 60-й	17	1,4±3,8	12	0,2±0,2	13	0,6±0,5
День 90-й	15	1,2±2,4	12	0,2±0,2	14	0,7±1,0
День 120-й	14	1,6±4,0	12	0,1±0,2	12	0,8±0,8
День 150-й	14	1,6±3,5	12	0,2±0,2	11	1,2±2,0
День 180-й	14	1,5±3,7	12	0,1±0,2	12	1,4±2,1

Жоден з двадцяти п'яти пацієнтів, яким був поставлений діагноз вікового гіпогонадізму, не показував перед початком приймання лікарських засобів концентрацій LH, що виходили за межі діапазону нормальних значень, як показано на

Фіг.13(c) і в таблиці 16(c). Фактор часу і процес лікування виявилися ефективними для пацієнтів, що приймали AndroGel, але не пацієнтів, які застосовували накладки тестостерону.

Таблиця 16(c)

Концентрація LH (міо/мл) у кожний з днів проведення дослідження на початковій стадії лікування пацієнтів, які страждають віковим гіпогонадізмом (середні значення+SD)

	N	5г/день	N	10г/день	N	Т-накладка
День 0-й	13	3,2±1,1	6	2,4±1,8	6	2,9±0,6
День 30-й	12	1,1±1,0	6	0,1±0,0	6	1,8±1,1
День 60-й	12	0,8±0,7	6	0,2±0,3	5	3,4±2,8
День 90-й	11	0,9±1,2	6	0,1±0,0	4	2,3±1,4
День 120-й	11	1,0±1,4	6	0,1±0,0	4	2,2±0,8
День 150-й	11	1,3±1,5	5	0,1±0,0	4	1,9±1,2
День 180-й	11	1,8±2,1	6	0,1±0,0	4	1,4±1,0

Жоден з 64 пацієнтів, що страждали на гіпогонадізм нез'ясованої природи, не мав перед початком лікувального процесу концентрацію LH, значення якого перевищувало б верхню припустиму межу. Однак п'ятнадцять відсотків пацієнтів у передлікувальний період мали концентрацію нижче

нижнього нормального граничного значення. У пацієнтів, що страждали на гіпогонадізм нез'ясованої природи, спостерігалось відносно швидке зниження концентрації LH в усіх лікувальних групах, як показано на Фіг.13(d) і в таблиці 16(d).

Таблиця 16(d)

Концентрація LH (міо/мл) у кожний з днів проведення дослідження на початковій стадії лікування пацієнтів, які страждають на гіпогонадізм нез'ясованої природи (середні значення+SD)

	N	5г/день	N	10г/день	N	Т-накладка
День 0-й	17	1,8±1,2	26	2,5±1,5	21	2,5±1,5
День 30-й	17	0,3±0,3	26	0,3±0,3	21	1,3±1,3
День 60-й	17	0,4±0,5	26	0,3±0,3	18	1,2±1,4
День 90-й	17	0,5±0,5	26	0,3±0,4	18	1,0±1,4
День 120-й	17	0,4±0,4	26	0,4±0,5	12	1,2±1,1
День 150-й	17	0,8±1,1	23	0,3±0,4	13	1,1±1,1
День 180-й	15	0,3±0,4	25	0,4±0,4	11	1,5±1,3

(3) Висновок: LH і FSH

Пацієнти, що одержують AndroGel® або накладку тестостерону, досягають "нормально стійкого стану" тільки після тривалого лікування. Зокрема, дані щодо LH і FSH показують, що ці гормони досягають стійкого стану тільки після закінчення багатьох тижнів після лікування. Оскільки концентрації тестостерону негативно інгібуються

LH і FSH, рівні тестостерону не досягають дійсно стабільного стану доти, доки інші гормони також не досягнуть стабільного стану. Однак оскільки ці гормони регулюють тільки ендогенний тестостерон (що має недостатні можливості для лікування чоловічих особин, які страждають на гіпогонадізм) при інтактному механізмі зворотного зв'язку (який може бути відсутній через гіпогонадізм), рівень LH

і/або FSH може справляти незначний вплив на дійсно одержані рівні тестостерону. Кінцевий результат досліджу полягає у тому, що пацієнти не досягають "гормонального стійкого стану" щодо тестостерону, навіть якщо $C_{\text{середн.}}$, $C_{\text{мін}}$ і $C_{\text{макс.}}$ тестостерону залишаються відносно постійними після декількох днів лікування.

2. Мінеральна щільність (концентрація мінералів) кістки (BMD) і подібні маркери

а. BMD

BMD вимірювали методом двоенергетичної рентгеноабсорбціометрії (DEXA) із застосуванням Hologic QDR 2000 4500 (Hologic, Waltham, MA) у 0-й та 180-й день у поперековій ділянці хребта та в ділянці лівого стегна. BMD хребта розраховували як середнє значення BMD від L1 до L4. BMD лівого стегна, що включало трикутник Ward, розраховували як середнє значення BMD ділянок шийки, кістки стегна і ділянок між кістками стегна. Зображення, одержані при скануванні, централізованим

шляхом досліджувалися та оброблялися на Hologic. Оцінка BMD проводилася у 13 центрах з 16 (на 206 з 227 суб'єктів) через відсутність у деяких дослідницьких пунктах спеціального устаткування DEXA.

В таблиці 17 і на Фіг.14(a)-14(b) показано, що перед лікуванням у пацієнтів трьох лікувальних груп значення BMD стегна або хребта не відрізнялися одне від одного. Значні збільшення BMD були відзначені тільки у суб'єктів, що застосовували AndroGel® з дозуванням 10,0г/день, а також у тих пацієнтів, яких переключали з дозування AndroGel® 10,0г/день на дозування 7,5г/день. Збільшення BMD склало близько 1% для стегна і 2% для хребта за весь шестимісячний період. Середнє зростання BMD на 6% і 1% для стегна і для хребта спостерігалось у пацієнтів, що одержували AndroGel® з дозуванням 5,0г/день, при цьому жодного збільшення не спостерігалось у групі пацієнтів, що застосовували накладку тестостерону.

Таблиця 17

Концентрації BMD у 0-й та 180-й день у пацієнтів завершальної лікувальної групи (середнє +SD)

Група завершального лікування	N	День 0-й	N	День 180-й	N	% зміни від 0-го до 180-го дня
Стегно						
Т-гель 5,0г/день	50	1,026±0,145	41	1,026±0,145	41	0,7±2,1
Т-гель від 5,0г/день до 7,5г/день	16	1,007±0,233	15	1,011±0,226	15	1,0±4,9
Т-гель від 10,0г/день до 7,5г/день	20	1,002±0,135	19	1,026±0,131	19	1,3±2,4
Т-гель 10,0г/день	53	0,991±0,115	44	0,995±0,130	44	1,1±1,9
Т-накладка	67	0,982±0,166	37	0,992±0,149	37	-0,2±2,9
Хребет						
Т-гель 5,0г/день	50	1,066±0,203	41	1,072±0,212	41	1,0±2,9
Т-гель від 5,0г/день до 7,5г/день	16	1,060±0,229	15	1,077±0,217	15	0,4±5,5
Т-гель від 10,0г/день до 7,5г/день	20	1,049±0,175	19	1,067±0,175	18	1,4±3,2
Т-гель 10,0г/день	53	1,037±0,126	44	1,044±0,124	44	2,2±3,1
Т-накладка	67	1,058±0,199	36	1,064±0,205	36	-0,2±3,4

Примітка:

День 0-й і день 180-й - середнє арифметичне, тоді як зміна у відсотках - середнє геометричне.

Вихідні значення BMD стегна і хребта та їх зміни за станом на 180 день не були в значній мірі взаємопов'язані з середнім значенням концентрації сироваткового тестостерону за станом на 0 день. Зміни вмісту BMD у стегні і хребті після заміщення тестостерону незначно відрізнялися у пацієнтів, що страждали різними формами гіпогонадізму: гіпогонадізму першого типу, другого типу, вікового гіпогонадізму або гіпогонадізму невідомого походження; не спостерігалось також різниці між пацієнтами, які раніше приймали лікування по заміщенню тестостерону, і пацієнтами, для яких це було вперше. Зміни у BMD хребта характеризуються негативним зв'язком з вихідними значеннями BMD: найбільше зростання BMD спостерігалось у пацієнтів з найменшим вихідним значенням BMD. Зростання BMD стегна (але не хребта) після приймання тестостерону було пов'язане із зміною рівнів сироваткового тестостерону.

б. Маркери кісткової остеобластичної активності

Описані вище результати підтверджені вимірами числа сироваткових і сечових маркерів остеогенезу. Зокрема, середні концентрації сироваткових маркерів (PTH, SALP, остеокальцину, проколагену типу I), як правило, зростають у всіх лікувальних групах. Крім того, відношення двох сечових маркерів кісткоутворення (відношення N-телопептид/креатинін і відношення кальцій/креатинін) передбачають зниження активності кісткового усмоктування.

(1) PTH (Паратиройдний або кальціотропний гормон)

Сироватковий інтактний PTH був виміряний в результаті використання двох виконаних за місцем імунорадіометричних наборів (IRMA) з Nichol's Institute (San Juan Capistrano, CA). LLQ для PTH-досліджень склав 12,5нг/л. Коефіцієнти варіацій інтра- та інтердосліджень склали 6,9% і 9,6%, відповідно. Згідно з попередніми даними UCLA-Harbor Medical Center, діапазон показників PTH

для нормальних дорослих чоловічих особин повинен скласти від 6,8 до 66,4нг/л.

Дані таблиці 18 дають уяву про концентрації РТН протягом всього 180-денного періоду досліджень. На Фіг.15 показано, що середні рівні сироваткового РТН у вихідному стані знаходилися в межах норми у всіх лікувальних групах, що містять

дорослі чоловічі особи. Відповідно до статистичних даних, значне зростання сироваткового РТН спостерігалось у всіх пацієнтів, що складали групу, на 90-й день досліджень без виникнення якихось розходжень у перебігу цього процесу між групами. Таке зростання сироваткового РТН стабільно спостерігалось у всіх групах і на 180-й день.

Таблиця 18

Концентрації РТН у кожний з днів проведення дослідження на завершальній стадії лікування (середні значення+SD)

Дні	N	Т-гель 5г/д	N	Т-гель 5г/д→7,5г/д	N	Т-гель 10г/д→7,5г/д	N	Т-гель 10г/д	N	Т-накладка
0-й	53	16,31±8,81	20	17,70±9,66	20	18,02±8,18	58	14,99±6,11	75	15,60±6,57
30-й	49	17,91±10,36	20	18,33±8,02	20	17,45±5,67	58	18,04±8,95	72	18,33±10,92
90-й	47	21,32±11,47	20	21,25±10,96	19	17,10±6,04	54	20,01±9,77	66	21,45±13,71
120-й	46	21,19±11,42	19	21,42±13,20	20	19,62±9,96	50	22,93±12,57	46	21,07±11,44
180-й	46	22,85±12,89	19	21,34±11,08	19	21,02±10,66	51	25,57±15,59	46	25,45±16,54

(2) SALP

SALP підраховували за допомогою IRMA з використанням реагентів, постачених Hybritech (San Diego, CA). LLQ для SALP-досліджень склав 3,8μг/л. Коефіцієнти точності інтра- та інтердосліджень склали 2,9% і 6,5%, відповідно. Згідно з даними UCLA-Harbor Medical Center, діапазон показників SALP для нормальних дорослих чоловічих особин повинен скласти від 2,4 до 16,6μг/л.

Перед прийняттям лікування концентрації SALP знаходилися в межах норми. На Фіг.16 і в таблиці 19 показані рівні SALP, що зросли у результаті лікування тестостероном у перші 90 днів і досягли статистичної різниці у групі, що приймала накладку тестостерону. Після цього показники сироваткового SALP вирівнювалися у всіх лікувальних групах.

Таблиця 19

Концентрації SALP у кожний з днів проведення дослідження на завершальній стадії лікування (середні значення+SD)

Дні	N	Т-гель 5г/д	N	Т-гель 5г/д→7,5г/д	N	Т-гель 10г/д→7,5г/д	N	Т-гель 10г/д	N	Т-накладка
0-й	53	9,96± 5,61	20	12,36± 4,62	20	10,48± 3,68	58	9,80±3,57	76	10,44± 3,77
30-й	49	10,20± 6,77	20	11,38± 4,09	20	11,83± 4,32	58	9,93± 3,88	71	10,86±3,75
90-й	47	11,64± 7,98	20	11,97± 5,03	20	10,97± 3,18	55	9,56± 3,12	65	11,99± 9,36
0-й	46	11,71± 7,85	19	12,12± 5,26	20	11,61± 2,58	48	9,63± 3,58	45	11,63± 4,72
180-й	45	11,12± 7,58	19	11,67± 5,35	19	11,22± 3,44	51	9,19± 2,42	46	11,47± 3,77

(3) Остеокальцин

Сироватковий остеокальцин вимірювали з використанням IRMA Immutopics (San Clemente, Calif.). Результат LLQ склав 0,45.мо.г/л. Коефіцієнти інтра- та інтер-досліджень склали 5,6 і 4,45, відповідно. Відповідно до даних досліджень UCLA-Harbor Medical Center, діапазон показників остеокальцину у нормальних дорослих чоловічих особин складає від 2,9 до 12,7.мо.г/л.

Відповідно до Фіг.17 і таблиці 20, вихідні сере-

дні рівні сироваткового остеокальцину знаходилися в межах норми у всіх лікувальних групах. Протягом перших 90 днів лікування середній показник сироваткового остеокальцину збільшився у результаті компенсації тестостерону у всіх групах без різких розходжень між групами. При тривалому лікуванні показник сироваткового тестостерону або вирівнювався, або знижувався до 180-го дня лікування.

Таблиця 20

Концентрації остеокальцину у кожний з днів проведення дослідження на завершальній стадії лікування (середні значення±SD)

Дні	N	Т-гель 5г/д	N	Т-гель 5г/д→7,5г/д	N	Т-гель 10г/д→7,5г/д	N	Т-гель 10г/д	N	Т-накладка
0-й	53	4,62± 1,55	20	5,01± 2,03	20	4,30± 1,28	58	4,58± 1,92	76	4,53± 1,54
30-й	49	4,63± 1,65	20	5,35± 2,06	20	4,48± 1,72	58	4,91± 2,08	72	5,17± 1,61
90-й	47	4,91± 2,15	20	5,29± 1,87	19	4,76± 1,50	55	4,83± 2,13	66	5,18± 1,53
120-й	46	4,95± 1,97	18	4,97± 1,60	20	4,71± 1,39	49	4,61± 2,01	47	4,98± 1,87
180-й	45	4,79± 1,82	19	4,89± 1,54	19	4,47± 1,49	51	3,36± 1,60	46	5,15± 2,18

(4) Проколаген типу I

Сироватковий проколаген типу I був виміряний з використанням комплексу устаткування RIA, наданого Incatator Corp (Stillwater, Minn). Значення LLQ проколагену склали 5мо.г/л. Точність інтра - та інтер-досліджень склали 6,6 і 3,6%, відповідно. Згідно з даними UCLA-Harbor Medical Center, діапазон показників проколагену типу I для нормальних дорослих чоловічих особин повинен скласти від 56 до 310μг/л.

Фіг.18 і таблиця 21 показують, що сироватковий проколаген відповідає тій самій схемі, що й сироватковий остеокальцин. У вихідному стані середні рівні були ідентичні і знаходилися в межах

діапазону нормальних значень для всіх лікувальних груп. При трансдермальному лікуванні значення сироваткового проколагену значно збільшувалося у всіх суб'єктів, в якості яких слід мати на увазі лікувальні групи, при цьому щодо даної речовини розходжень між лікувальними групами не спостерігалось. Найвищий ступінь збільшення значення проколагену припадав на 30 день, потім цей стан утримувався аж до 120-го дня, а до 180-го дня рівні сироваткового проколагену поверталися до вихідного положення.

Таблиця 21

Концентрації проколагену у кожний з днів проведення дослідження на завершальній стадії лікування (середні значення±SD)

Дні	N	Т-гель 5г/д	N	Т-гель 5г/д→7,5г/д	N	Т-гель 10г/д→7,5г/д	N	Т-гель 10г/д	N	Т-накладка
0-й	53	115,94±43,68	20	109,27±32,70	20	120,93±28,16	58	125,33±57,57	76	122,08±51,74
30-й	49	141,09±64,02	20	141,41±77,35	20	147,25±29,85	58	149,37±60,61	71	139,26±59,12
90-й	47	137,68±68,51	20	129,02±60,20	29	144,60±58,20	55	135,59±51,54	66	130,87±49,91
120-й	46	140,07±81,48	19	133,61±54,09	20	139,00±64,96	50	128,48±45,56	46	130,39±42,22
180-й	45	119,78±49,02	19	108,78±35,29	19	123,51±39,30	51	108,52±38,98	45	120,74±56,10

с. Сечові маркери кісткового метаболізму: відношення N-телопептид/Сг Са/Сг

Кальцій і креатинін сечі були визначені у результаті застосування традиційних клінічних хімічних методик за допомогою аналізатора, що функціонує в UCLA-Harbor Pathology Laboratory. Дані методики були здійснені з використанням автоматичної системи проведення хімічних аналізів CO-BA MIRA виробництва Roche Diagnostic Systems. Чутливість проби на креатинін склали 8,9мг/дл, а результат LLQ також склав 8,9мг/дл. Відповідно до даних UCLA-Harbor Medical Centre, рівень креатиніну у нормальних дорослих чоловіків знаходиться в межах діапазону значень від 2,1мМ до 45мМ. Чутливість проби на кальцій склали 0,7мг/дл, а результат LLQ також склав 0,7мг/дл. Нормальний діапазон вмісту кальцію в сечі - від 0,21мМ до 7,91мМ.

N-телопептиди вимірялися за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з Oatex (Seattle, WA). LLQ для аналізу N-телопептиду склав 5нМ кісткового колагенного еквівалента (BCE). Точність інтра- та інтераналізів

склали 4,6 і 8,9%, відповідно. Нормальний діапазон щодо проби N-телопептиду склав 48-2529нМ BCE. Зразки, що містять низькі або високі рівні сироваткових/сечових кісткових маркерів, були повторно досліджені після корегування об'єму або титру зразка, щоб переконатися, що всі зразки випробувані з належною точністю.

Для дорослих чоловіків нормальний діапазон значень відношення N-телопептид/Сг склав від 13 до 119нМ BCE/нМ Сг. Відповідно до Фіг.19 і таблиці 22, відношення сечових N-телопептид/Сг були однакові для всіх трьох груп у вихідному стані, але значно зросли у групі з дозуванням 10,0г/день AndroGel®, але не у групі з дозуванням 5,0г/день AndroGel® або у групі із застосуванням накладки тестостерону протягом перших 90 днів лікування. Значення, що характеризує зростання, підтримували таким, щоб відношення сечових N-телопептид/Сг залишалося нижче вихідного для групи з дозуванням 10,0г/день AndroGel® та для групи, що включає тих пацієнтів, для яких було проведене корегування дози від 10,0г/день AndroGel® до 7,5г/день AndroGel® на 180-й день

лікування. На 180-й день лікування дане відношення знизилось також і для пацієнтів, що входять

у групу, яка застосовує накладки тестостерону.

Таблиця 22

Відношення N-телопептид/Сг у кожний з днів дослідження у групі початкового лікування (середнє значення + SD)

Група початкового лікування	N	5,0г/день Т-гель	N	10,0г/день Т-гель	N	Т-накладка	Перехресна група р-значення
День 0-й	71	90,3±170,3	75	98,4±128,2	75	78,5±82,5	0,6986
День 30-й	65	74,6±78,3	73	58,4±66,4	66	91,6±183,6	0,3273
День 90-й	62	70,4±92,6	73	55,2±49,1	63	75,0±113,5	0,5348
День 120-й	35	78,8±88,2	36	46,6±36,4	21	71,2±108,8	0,2866
День 180-й	64	68,2±81,1	70	46,9±43,1	47	49,4±40,8	0,2285

Діапазон нормальних значень відношення Сг/Сг складає від 0,022 до 0,745мМ/мМ. Відповідно до Фіг.20, у трьох групах не існує істотних розходжень між вихідними значеннями відносин сечових Сг/Сг. Проведення лікування методом трансдермального компенсування тестостерону не сприяло значному зниженню значення відносин сечових

Сг/Сг у жодній з лікувальних груп за станом на 90 день. При тривалому лікуванні, що передбачало заміщення тестостерону, на 180 день у кожній із груп були одержані варіації значень відношення сечових Сг/Сг, що істотно не відрізняються один від одного.

Таблиця 23

Відношення Сг/Сг у кожний з днів дослідження у групі початкового лікування(середнє значення + SD)

Група початкового лікування	N	5,0г/день Т-гель	N	10,0г/день Т-гель	N	Т-накладка	Перехресна група р-значення
День 0-й	71	0,150±0,113	75	0,174±0,222	75	0,158±0,137	0,6925
День 30-й	65	0,153±0,182	73	0,128±0,104	66	0,152±0,098	0,33843
День 90-й	62	0,136±0,122	73	0,113±0,075	63	0,146±0,099	0,2531
День 120-й	36	0,108±0,073	36	0,117±0,090	21	0,220±0,194	0,0518
День 180-й	64	0,114±0,088	70	0,144±0,113	47	0,173±0,108	0,0398

Викликає інтерес те, що зміна у значенні відношення Сг/Сг від вихідних даних за станом на 90 день була обернено пропорційною вихідним відношенням Сг/Сг. Аналогічно, зміни у відношенні сечових N-телопептид/Сг також були обернено пропорційними вихідному відношенню N-телопептид/Сг ($r=0,80$, $p=0,0001$). Таким чином, пацієнти з найвищими значеннями маркерів кісткової резорбції у вихідному стані виявили найбільший ступінь зниження цих маркерів у процесі трансдермального заміщення тестостерону. Зменшення числа сечових маркерів кісткової резорбції найбільш помітне у пацієнтів, що мали найвищі вихідні значення (нижні межі) цих маркерів, викликаючи думку, що гіпогонадічні хворі з найбільш тяжкими формами метаболічних кісткових захворювань найбільш активно реагували на терапію компенсування тестостерону.

d. Сироватковий кальцій

Стосовно вмісту сироваткового кальцію особливих розходжень між групами не спостерігалось ані у вихідному стані, ані після компенсування тестостерону. Рівні сироваткового кальцію незначно змінювалися у процесі компенсування тестостерону.

3. Лібідо, сексуальна активність і життєвий тонус

Сексуальна функція і життєвий тонус оцінювалися шляхом опитування пацієнтів, що відповідали на запитання протягом подальших семи днів перед клінічними відвідуваннями у 0-й день та на 30, 60, 90, 120, 150 і 180-й день під час нанесення гелю і застосування накладки. Пацієнти повідомляли, чи виникали у них денні сексуальні фантазії, сексуальні передчуття, флірт, сексуальний взаємозв'язок (наприклад, ознаки сексуальних мотивацій) та оргазм, ерекція, мастурбація, еякуляція, статевий акт (наприклад, ознаки сексуальної активності) у кожний з семи днів. Показники реєструвалися за допомогою значень 0 (жодної ознаки) або 1 (будь-яка з ознак) під час обстеження, а кількість днів, протягом яких пацієнти відзначали появу ознаки, підсумовувалась протягом семиденного періоду. Середня величина чотирьох ознак сексуальної мотивації приймалася за один бальний показник (бал), а середня величина п'яти ознак сексуальної мотивації приймалася за середній бал (від 0 до 7). Пацієнти також оцінювали ступінь своїх сексуальних бажань, задоволень, задоволення ерекції, використовуючи шкалу оцінок Лікерта з семи пунктів (від 0 до 7) і відсоток повної ерекції від 0 до 100%. Пацієнти оцінювали свій життєвий тонус, використовуючи бальну систему від 0 до 7. Ознаки, за допомогою яких пацієнти

оцінювали свої позитивні емоції, включали стан активного світовідчуття, доброзичливість, відчуття бадьорості від повноти енергії, добрі спонукання, і навпаки, негативні емоції були охарактеризовані як стан злості, дратівливості, туги, втоми і нервозності. Щотижня підраховувався середній бал. Подобиці таких переліків запитань були описані раніше і наведені у повному обсязі в джерелах, згаданих у переліку посилальних матеріалів. [Див. Wang et al, Testosterone Replacement Therapy Improve Mood in Hypogonadal Men - A Clinical Research Center Study, 81 J. Clinical Endocrinology & Metabolism 3578-3583 (1996)].

а. Лібідо

Як показано на Фіг.21(а), у вихідному стані сексуальні мотивації були однакові для всіх лікувальних груп. Після трансдермального введення тестостерону загальна сексуальна мотивація була значно поліпшена. Однак відмінностей у змінах підсумкової бальної ознаки у порівнянні з вихідними даними серед пацієнтів, що належать до за-

значених вище трьох лікувальних груп, не спостерігалось.

Лібідо оцінювалося на основі відповідей пацієнтів за лінійною шкалою, що включає інформацію про: (1) присутність загального сексуального бажання, (2) одержання задоволення від сексуальної активності без партнера і про (3) одержання задоволення від сексуальної активності з партнером. Як показано на Фіг.21(б), таблиця 24, за результатами оцінки кожної з груп загальне сексуальне бажання зростало у кожній з груп однаково без якихось розходжень між групами після проведення лікування за допомогою трансдермального тестостерону. У кожній з груп зростало також задоволення від сексуальної активності з партнером або без партнера (Фіг.21(с) та в таблиці 25 і 26).

В однаковій мірі бальний показник сексуальної активності значно зростав у кожній з груп. Поліпшення показників сексуальної активності у порівнянні з вихідними даними не залежало від типу прийнятих трансдермальних препаратів.

Таблиця 24

Загальне сексуальне бажання. Зміни від 0-го до 180-го дня дослідження у групі початкового лікування (середнє значення + SD)

Група початкового лікування	N	День 0-й	N	День 180-й	N	Зміни від 0-го до 180-го дня	P-знач. у поперед. групі
5,0г/день Т-гель	69	2,1±1,6	63	3,5±1,6	60	1,4±1,9	0,0001
10,0г/день Т-гель	77	2,0±1,4	68	3,6±1,6	67	1,5±1,9	0,0001
Т-накладка	72	2,0±1,6	47	3,1±1,9	45	1,6±2,1	0,0001
Перехресна група, р-значення		0,8955		0,2247		0,8579	

Таблиця 25

Ступінь одержання сексуального задоволення без партнера. Зміни від 0-го до 180-го дня дослідження у групі початкового лікування (середнє значення + SD)

Група початкового лікування	N	День 0-й	N	День 180-й	N	Зміни від 0-го до 180-го дня	P-знач. у перед. групи
5,0г/день Т-гель	60	1,5±1,9	51	1,9±1,9	44	0,8±1,4	0,0051
10,0г/день Т-гель	63	1,2±1,4	53	2,2±1,9	48	1,1±1,6	0,0001
Т-накладка	66	1,4±1,8	44	2,2±2,3	40	1,0±1,9	0,0026
Перехресна група, р-значення		0,6506		0,7461		0,6126	

Таблиця 26

Ступінь одержання сексуального задоволення з партнером. Зміни від 0-го до 180-го дня дослідження у групі початкового лікування (середнє значення + SD)

Група початкового лікування	N	День 0-й	N	День 180-й	N	Зміни від 0-го до 180-го дня	P-знач. у перед. групи
5,0г/день Т-гель	64	2,1±2,1	55	2,6±2,2	48	0,4±2,2	0,0148
10,0г/день Т-гель	66	1,8±1,7	58	3,0±2,2	52	1,0±2,3	0,0053
Т-накладка	61	1,5±1,7	40	2,2±2,4	35	0,7±2,3	0,1170
Перехресна група, р-значення		0,2914		0,1738		0,3911	

б. Сексуальна активність

Виходячи з даних, поданих на Фіг.22(а), у тих випадках, коли всі лікувальні групи мали однакові вихідні показники сексуальної активності, при

прийманні трансдермального тестостерону дані показники поліпшувалися у кожній з груп. Крім того, самооцінка пацієнтів про задоволення ерекції (Фіг.22(б) і таблиця 27) і відсоток повної ерекції

(Фіг.22(с) і таблиця 27) також збільшувалися без особливих розходжень між групами у результаті компенсування тестостерону.

Поліпшення сексуальної функції не залежало від дози або методу введення тестостерону. Поліпшення не залежало також і від рівнів сироваткового тестостерону, забезпечуваних різними препаратами тестостерону. Одержані дані дають

підставу припустити, що як тільки досягається критичний рівень (можливо, рівень сироваткового тестостерону досягає нормальної нижньої межі), відбувається нормалізація сексуальної функції. Збільшення значень рівнів сироваткового тестостерону вище верхньої нормальної межі не здатне внести додаткове поліпшення у процес сексуальних мотивацій або активності.

Таблиця 27

Задоволення при тривалій ерекції.

Зміни від 0-го до 180-го дня дослідження у групі початкового лікування (середнє значення + SD)

Група початкового лікування	N	День 0-й	N	День 180-й	N	Зміни від 0-го до 180-го дня	P-знач. у перед. групи
5,0г/день Т-гель	55	2,5±2,1	57	4,3±1,8	44	1,9±2,0	0,0001
10,0г/день Т-гель	64	2,9±1,9	58	4,5±1,7	53	1,5±2,0	0,0001
Т-накладка	45	3,4±2,1	34	4,5±2,0	20	1,3±2,1	0,0524
Перехресна група, р-значення		0,1117		0,7093		0,5090	

Таблиця 28

Відсоток повної ерекції.

Зміни від 0-го до 180-го дня дослідження у групі початкового лікування (середнє значення + SD)

Група початкового лікування	N	День 0-й	N	День 180-й	N	Зміни від 0-го до 180-го дня	P-знач. у перед. групи
5,0г/день Т-гель	53	53,1±24,1	57	67,4±22,5	43	18,7±22,1	0,0001
10,0г/день Т-гель	62	59,6±22,1	59	72,0±20,2	52	10,4±23,4	0,0001
Т-накладка	47	56,5±24,7	33	66,7±26,7	19	12,7±20,3	0,0064
Перехресна група, р-значення		0,3360		0,4360		0,1947	

с. Життєвий тонус

Позитивний і негативний впливи терапії компенсування тестостерону продемонстровані на Фіг.23(а) і 23(б). Усі три лікувальні групи мали однаковий вихідний бальний показник, і всі пацієнти у цих трьох групах показали поліпшення настрою і підвищення життєвого тону. При цьому слід відзначити, що негативний бальний показник був однаковий для всіх трьох груп у їхньому вихідному стані, при цьому у процесі проведення терапії нанесення тестостерону всі групи продемонстрували однакове значне зниження цього негативного бального показника. Зокрема, виявлялися ознаки позитивних емоцій, наприклад, виникало відчуття того, що все в порядку, підвищувалася енергетика, при цьому знижувалися негативні емоції, наприклад, відчуття туги і дратівливості.

Поліпшення настрою спостерігалось на 30-й день і підтримувалося тривалим лікуванням. Ознаки поліпшення настрою не залежали від величини підвищення рівнів сироваткового тестостерону. Варто було сироватковому тестостерону збільшитися до величини мінімальної нижньої межі, як забезпечувалося максимальне поліпшення ознак, що характеризують життєвий тонус пацієнта. Таким чином, реактивність сексуальної функції і настрою у чоловіків, які страждають на гіпогонадизм, у відповідь на лікування тестостероном виявилася залежною від досягнення сироватковим тестостероном критичної величини нижньої межі

діапазону нормальних показників.

4. М'язова сила

М'язова сила оцінювалася у 0-й, 90-й і 180-й день. Метод одиночного максимального навантаження (1-RM) був використаний для виміру м'язової маси при м'язових навантаженнях у різних положеннях тіла, наприклад, у положенні лежачи та у положенні сидячи. Випробувалися групи м'язів, включаючи стегно, гомілки (нижні кінцівки), плечі, передпліччя (верхні кінцівки) і грудну клітину. Метод 1-RM дозволив виміряти максимальну потужність розвиваючих м'язову силу м'язів, що беруть участь у випробуваннях. Через 5-10 хвилин після ходьби і підтягування приступали до випробувальних вправ з навантаженням, яке, приблизно, відповідало максимальній фізичній силі пацієнта. Вправи повторювали, збільшуючи навантаження на 2-10 фунтів, доти, доки пацієнт виявлявся не в змозі відповідним чином підняти додаткову вагу. М'язову силу вимірювали у 167 пацієнтів з 227. Чотири медичних центри з 16 не брали участі у дослідженнях на визначення м'язової сили через відсутність потрібного устаткування.

Реакція-відповідь м'язової сили, генерованої передпліччям/грудною кліткою або нижньою кінцівкою, що беруть участь у силових вправах, показана на Фіг.24(а), 24(б) і в таблиці 29. У вихідному стані серед пацієнтів всіх трьох груп не виявлено статистично відчутних значних розходжень у мускульній силі передпліччя/грудної клітки або ниж-

ньої кінцівки. Мускульна сила як верхніх, так і нижніх кінцівок, в основному, збільшилася у всіх трьох групах, що приймали лікування, без якихось розходжень між групами за станом як на 90-й, так і на 180-й день. Результати досліджень показали, що ступінь поліпшення м'язової сили на 90 і 180 день вище у нижніх кінцівок, ніж у верхніх, при цьому

динаміка поліпшення даних результатів однакова для всіх лікувальних груп, незалежно від дня проведення дослідження. Корегування дозування на 90-й день не справило якогось значного негативного впливу на реакцію стану м'язової сили на вплив трансдермального тестостерону.

Таблиця 29

М'язова сила - рівні на 0-й, 90-й і 180-й день і зміни у м'язовій силі (у фунтах) від 0-го по 90 день та від 0-го по 180 день у завершальній лікувальній групі

Група завершального лікування	Дні досліджень	Навантаження на голілку у сидячому положенні		Навантаження на передпліччя/груди у лежачому положенні	
		N	Середн.±SD (фунти)	N	Середн.±SD (фунти)
5,0г/день Т-гель	0	37	356,8±170,0	37	100,5±37,4
	90	30	396,4±194,3	31	101,2±30,7
	□0-90	30	25,8±49,2	31	4,0±10,0
	180	31	393,4±196,6	31	99,7±31,4
	□0-180	31	19,9±62,4	31	1,3±13,0
7,5г/день Т-гель (від 5,0г/день)	0	16	302,8±206,5	16	102,8±48,9
	90	15	299,8±193,9	15	109,5±47,6
	□0-90	15	17,0±88,4	15	5,0±21,3
	180	14	300,6±203,0	14	108,5±49,3
	□0-180	14	-0,1±110,2	14	5,6±30,4
7,5г/день Т-гель (від 10,0г/день)	0	14	363,4±173,8	14	123,3±54,7
	90	14	401,6±176,6	14	134,6±57,5
	□0-90	14	38,2±42,9	14	11,3±10,5
	180	12	409,9±180,2	14	132,3±61,5
	□0-180	12	33,9±67,3	14	9,0±18,7
10,0г/день Т-гель	0	45	345,9±186,9	43	114,7±55,1
	90	43	373,5±194,8	41	119,8±54,2
	□0-90	43	27,6±45,1	41	4,6±12,8
	180	36	364,4±189,1	34	112,0±45,5
	□0-180	36	32,2±72,3	34	1,9±14,8
Т-накладка	0	55	310,4±169,7	54	99,2±43,1
	90	46	344,9±183,9	46	106,2±44,0
	□0-90	46	25,4±37,0	46	3,2±12,0
	180	36	324,8±199,0	35	104,8±44,8
	□0-180	36	15,2±54,7	35	2,3±15,7

5. Будова тіла

Будова тіла оцінювалася методом DEXA з використанням серій Hologic 2000 або 4500A на 0, 90 і 180 день. Оцінка здійснювалася для 168 пацієнтів з 227, оскільки у 3 з 16 дослідницьких центрів було відсутнє устаткування Hologic DEXA. Результати виміру тіла аналізувалися централізованим способом і оброблялися Hologic (Waltham, MA).

У вихідному стані не було значних розходжень у значеннях загальної маси тіла (TBM), загальної м'язової маси тіла (TLN), відсотка жирового прошарку (PFT) і загальної жирової маси тіла (TFT) у всіх трьох лікувальних групах. Як показано на Фіг.25(а) і в таблиці 30, у всіх лікувальних групах спостерігалася повсюдне зростання TBM. Збільшення TBM відбувалося, головним чином, завдяки зростанню TLN. Виходячи з інформації, поданої на Фіг.25(б) і в таблиці 30, через 90 днів після заповнення тестостерону інтенсивність росту TLN вияв-

лялася значно вищою у групі, що одержувала AndroGel® з дозуванням 10,0г/день, ніж в інших двох групах. На 180 день збільшення інтенсивності зростання TLN продовжувалося або ця інтенсивність підтримувалася на постійному рівні у всіх лікувальних групах, що одержували AndroGel®, а також у групі, що застосовувала накладку тестостерону.

Як показано на Фіг.25(с) і (d), показники TFT і PFT знижувалися у всіх лікувальних групах, що одержували AndroGel®. За станом на 9-й день лікування показник TFT значно знизився у групах, що одержували AndroGel® з дозуванням 10,0г/день і з дозуванням 5,0г/день, але не змінювався у пацієнтів з групи, що застосовувала накладку тестостерону. Зниження цього показника підтримувалося і за станом на 180 день. Відповідно, за станом на 90 і 180 день показник зниження PFT залишався значно нижчим у всіх групах, що

одержували AndroGel®, але незначно зменшувалися у групі, що застосовувала накладку тестостерону.

Збільшення TLN і зниження TFT, викликане лікувальним процесом компенсування тестостерону, продемонстрували значні кореляції з рівнем сироваткового тестостерону, що вводиться за рахунок застосування накладки тестостерону і різних доз AndroGel®. Гель тестостерону, що наносився у групі пацієнтів з дозуванням 10,0г/день, збільшував м'язову масу у більшому ступені, ніж у групах, що застосовували накладку тестостерону або AndroGel® з дозуванням 5,0г/день. Зміни ставали очевидними на 90 день після початку лікування і зберігалися або прогресували на 180 день. Такі зміни у будові тіла були відчутні навіть у тих випадках,

коли пацієнти не одержували початкового лікування тестостероном протягом шести тижнів. Зниження показників TFT і PFT було безпосередньо пов'язане з одержаним сироватковим тестостероном і інтенсивність цього зниження була різною у кожній з груп. Група пацієнтів, що приймала накладку тестостерону, не виявляла зниження показників TFT і PFT через 180 днів після початку лікування. Лікування протягом 90 днів із застосуванням AndroGel® з дозуванням від 5,0 до 10,0г/день знижувало показники TFT і PFT. Інтенсивність такого зниження підтримувалася у групах з дозуванням 5,0 і 7,5г/день за станом на 180-й день, але при тривалому лікуванні за допомогою більш високих доз AndroGel® спостерігалось додаткове зниження.

Таблиця 30

Середні показники зміни характеристик будови тіла (DEXA) протягом проміжку часу від вихідного стану до стану на 90 день та від вихідного стану до стану на 180 день у груп завершального етапу лікування

Група заверш. лікування	Середні показники зміни від 0-го до 90-го дня				
	N	TFT(r)	TLN(r)	TBM(r)	PFT
5,0г/день Т-гель	43	-782±2105	1218±2114	447±1971	-1,0±2,2
7,5г/день (від 5,0г/день)	12	-1342±3212	1562±3321	241±3545	-1,0±3,1
7,5г/день (від 10,0г/день)	16	-1183±1323	3359±2425	2176±2213	-2,0±1,5
10,0г/день Т-гель	45	-999±1849	2517±2042	1519±2320	-1,7±1,8
Т-накладка	52	11±1769	1205±1913	1222±2290	-0,4±1,6
Група заверш. лікування	Середні показники зміни від 0-го до 180-го дня				
	N	TFT(r)	TLN(r)	TBM(r)	PFT
5,0г/день Т-гель	38	-972±3191	1670±2469	725±2357	-1,3±3,1
7,5г/день (від 5,0г/день)	13	-1467±3851	2761±3513	1303±3202	-1,5±3,9
7,5г/день (від 10,0г/день)	16	-1333±1954	3503±1726	2167±1997	-2,2±1,7
10,0г/день Т-гель	42	-2293±2509	3048±2284	771±3141	-2,9±2,1
Т-накладка	34	293±2695	997±2224	1294±2764	-0,3±2,2

6. Ліпідний профіль і хімічний аналіз крові

Сироваткові сумарні рівні HDL- і LDL-холестерин (альфа-ліпопротеїну високої густини і альфа-ліпопротеїну низької густини - холестерину) у вихідному стані незначно відрізнялися один від одного у всіх лікувальних групах. При трансдермальному компенсуванні тестостерону не спостерігалось ані повсюдної зміни у показниках результатів лікування, ані міжгрупових розходжень у сироваткових концентраціях загального HDL- і LDL-холестерину (Фіг.5(d)) і тригліцеридів (дані не показані). Спостерігалися значні зміни у сироваткових сумарних концентраціях по групах із закінченням часу ($p=0,0001$), причому концентрації на 30-й, 90-й і 180-й день були значно нижчими, ніж на 0-й день.

Приблизно від 70 до 95% пацієнтів не виявляли значних змін у своєму сироватковому ліпідному профілі у процесі терапії з використанням компенсування тестостерону. Сумарні рівні холестерину, які у вихідному стані були високі, знижувалися до нормального рівня (у лабораторії кожного з дослідницьких центрів) на 180 день у 17,2; 20,4; 12,2% пацієнтів кожної з груп - з накладкою тестостерону, AndroGel® з дозуванням 5,0г/день і сироваткові сумарні рівні HDL- і LDL-холестерину AndroGel® з дозуванням 10,0г/день, відповідно. Сироваткові рівні HDL-холестерину (у вихідному стані - норма-

льні) знижувалися до величини нижче показників нормального діапазону (за даними лабораторії кожного центру) у 9,8; 4,0; 9,1 і 12,5% пацієнтів на 180 день у групах: із застосуванням накладки тестостерону, AndroGel® з дозуванням 5,0г/день, 7,5г/день і 10,0г/день, відповідно. У жодній із груп не спостерігалось значних клінічних змін при функціональних обстеженнях нирок або печінки.

7. Подразнення шкіри

Ступінь подразнення шкіри обстежували під час кожного клінічного відвідування у відповідності з наступною шкалою оцінки: 0 = без еритеми; 1= мінімальна еритема; 2= середня еритема з різко позначеними краями; інтенсивний еритемальний набряк і 4= інтенсивна еритема з набряком та з пухирем і ерозією. Витривалість нанесеної денної дози AndroGel® з випробуванням дозуванням була набагато вищою, ніж активно діючої проникної бляшки (накладки) тестостерону. Мінімальне подразнення шкіри (еритема) було помічене у трьох пацієнтів з групи, що приймала AndroGel® з дозуванням 5,0г/день (5,7%), і ще у трьох - з групи, що приймала AndroGel® з дозуванням 10,0г/день (5,3%). За інтенсивністю подразнення шкіри оцінювалось від мінімального до тяжкого (від вологої еритеми до інтенсивного набряку з пухирями) і було виявлене у 65,8% пацієнтів з групи, що приймала бляшки (накладки). Внаслідок подразнення

шкіри через бляшку (накладку) тестостерону 16 пацієнтів припинили лікування; 14 з них мали від середньої до тяжкої реакції шкіри на ділянці розміщення препарату. Жоден з пацієнтів, що приймали AndroGel, не припинив дослідження через негативну реакцію шкіри. Відкрита система і низька концентрація спирту у складі AndroGel® сприяли зниженню подразнення шкіри, що забезпечувало кращу витривалість ліків і давало можливість безперервно здійснювати лікування шляхом компенсування тестостерону.

Крім того, на основі різниці у вазі витрачених і повернутих флаконів з AndroGel®, встановлено,

що у середньому режим дотримувався 93,1% і 96% пацієнтами з груп із дозуваннями AndroGel® 5,0г/день і 10,0г/день протягом від 1 до 90 днів, відповідно. Серед пацієнтів, що приймали AndroGel® протягом періоду від 91 по 180 день, режим дотримували понад 93% пацієнтів. Навпаки, ґрунтуючись на підрахунку повернутих пацієнтами накладок, режим дотримували 65% пацієнтів з 1-го по 90 день і 74% протягом періоду з 91 по 180 день. Судячи з реєстраційних записів пацієнтів, низька витривалість у групі, що застосовувала накладку тестостерону, пояснюється насамперед реакцією шкіри, на яку наноситься накладка.

Таблиця 31

Проблеми шкіри, пов'язані з несприятливим впливом на неї лікарської речовини: з 1-го по 180-й день у пацієнтів, які залишилися на початковій стадії лікування

	T= гель, 5,0г/день N	T= гель, 10,0г/день N	T-накладка
Загальний показник	16(30,2%)	18(31,6%)	50(68,5%)
Реакція на місці нанесення	3(5,7%)	3(5,3%)	48(65,8%)
Акне	1(1,9%)	7(12,3%)	3(4,1%)
Висипання	4(7,5%)	4(7,0%)	2(2,7%)
Подразнення шкіри	2(3,8%)	1(1,8%)	1(1,4%)
Сухість шкіри	2(3,8%)	0(0,0%)	1(1,4%)
Піт	0(0,0%)	2(3,5%)	0(0,0%)
Реакція невідомої природи	2(3,6%)	1(1,7%)	0(0,0%)
Кіста	0(0,0%)	0(0,0%)	2(2,7%)

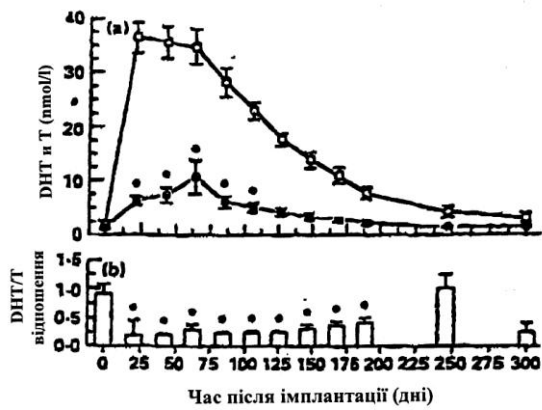
Приклад 2: Способи введення дозованих порцій гелю і пристрої для їх здійснення

Даний винахід спрямований також на створення способу дозування та упакування гелю. В одному з прикладів здійснення винаходу використовують ручний насос, здатний забезпечити при кожному спрацьовуванні введення (розміщення на поверхні шкіри) близько 2,5г гелю тестостерону. В іншому прикладі здійснення гель упаковують у пакетики з фольги, що містять поліетиленову прокладку. Кожен пакетик містить близько 2,5г гелю тестостерону. Пацієнт просто розриває пакетик уздовж перфорованого краю і виймає гель. Однак оскільки ізопропілміристант зв'язується з поліетиленовою прокладкою, то до гелю додають додаткову кількість ізопропілміристанту для одержання фармацевтично ефективного гелю при використанні даного методу введення лікарського засобу. Зокрема, при використанні гелю в пакетиках з фольги з метою компенсації в композиції гелю міститься близько 41% додаткового ізопропілміристанту (наприклад, близько 0,705г замість 0,5г, як зазначено в таблиці 5).

Композиція може бути уведена також із твердого контейнера з багаторазовим дозуванням (наприклад, з ручним насосом), при цьому всередині контейнера знаходиться пакет з фольги більш великих розмірів. Такі більші пакети також постачені поліетиленовою прокладкою, як було зазначено вище.

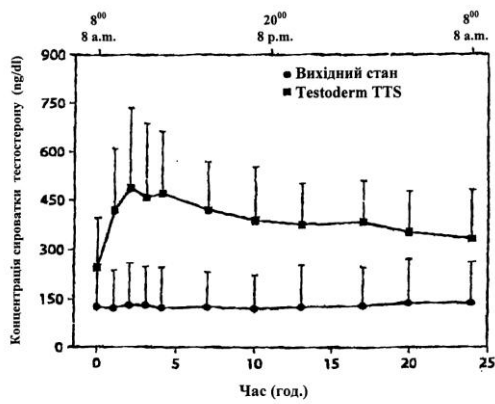
Обидва ці способи дозволяють пацієнту наносити на тіло точні, але збільшені кількості гелю (наприклад, 2,5г, 5,0г, 7,5г і т.д.). Такі механізми введення лікарського засобу дозволяють забезпечити уніфіковане дозування при нанесенні гелю в залежності від специфіки умов лікування і характеристик пацієнта.

Незважаючи на те, що винахід був описаний з посиланнями на окремі приклади здійснення, слід мати на увазі, що можуть існувати й інші приклади здійснення, що використовують концепцію даного винаходу в межах обсягу його захисту, який визначений сукупністю ознак, викладених у формулі винаходу з урахуванням всіх модифікацій, варіантів або еквівалентних замінів, що не виходять за рамки даної суті і змісту зазначених ознак.

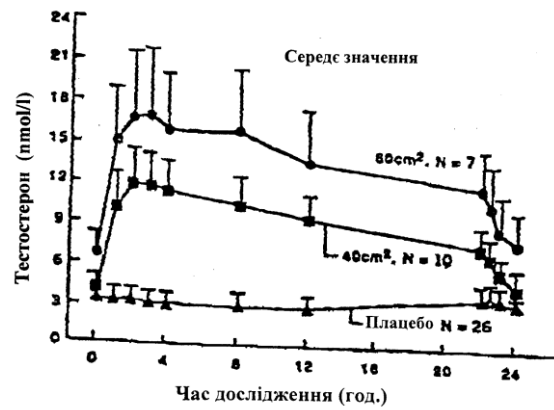


Фіг. 1

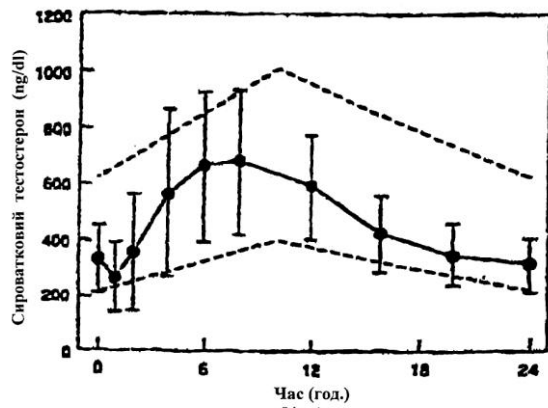
Фармацевтична композиція і спосіб лікування гіпогонадізму



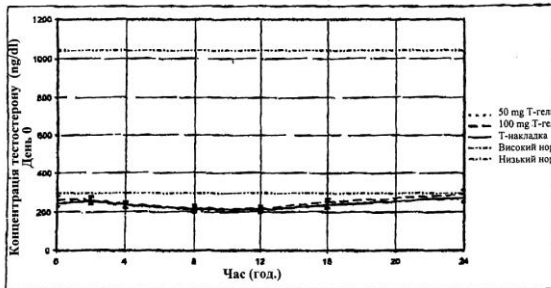
Фіг. 3



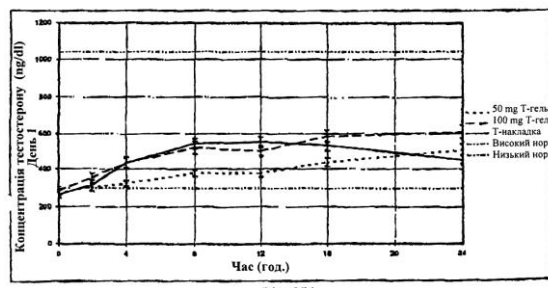
Фіг. 2



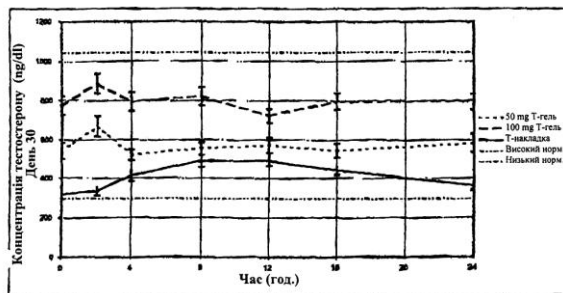
Фіг. 4



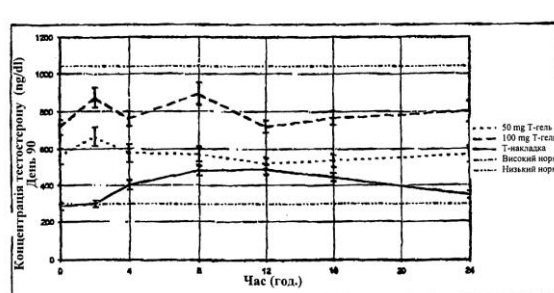
Фіг. 5(a)



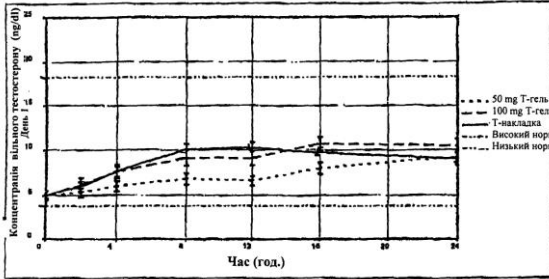
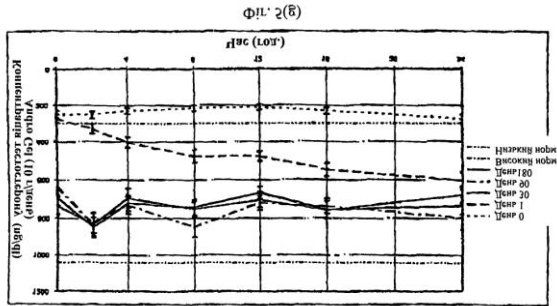
Фіг. 5(b)



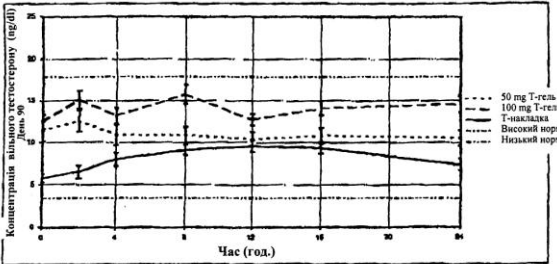
Фіг. 5(c)



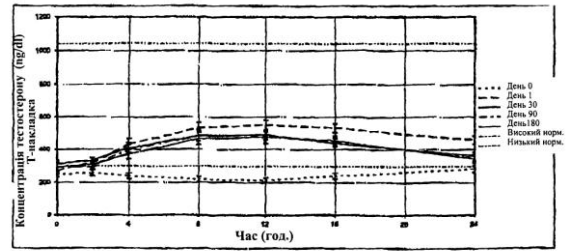
Фіг. 5(d)



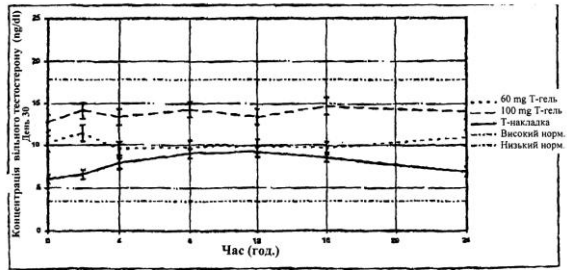
Фиг. 6(a)



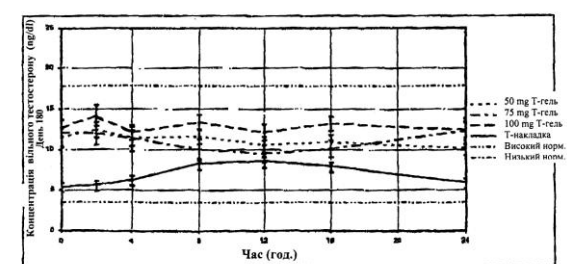
Фиг. 6(b)



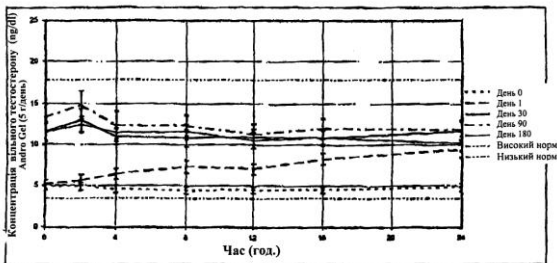
Фиг. 5(h)



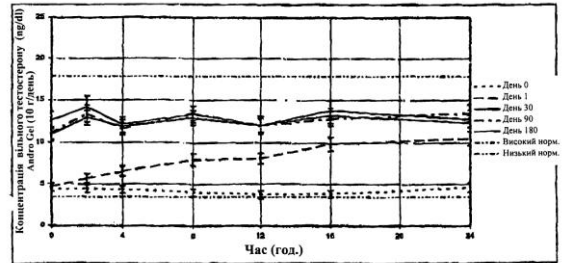
Фиг. 6(c)



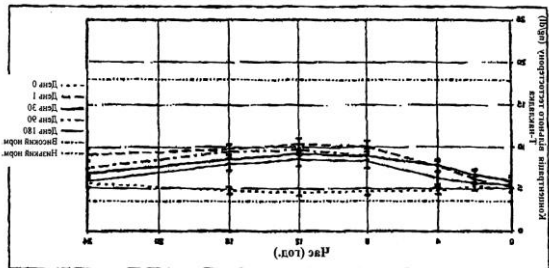
Фиг. 6(d)



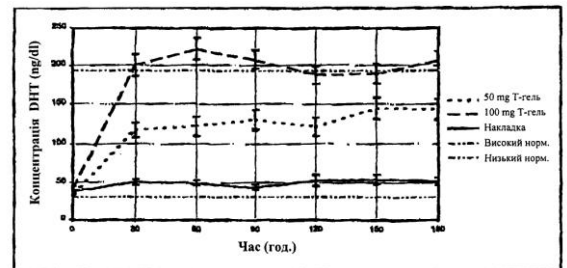
Фиг. 6(e)



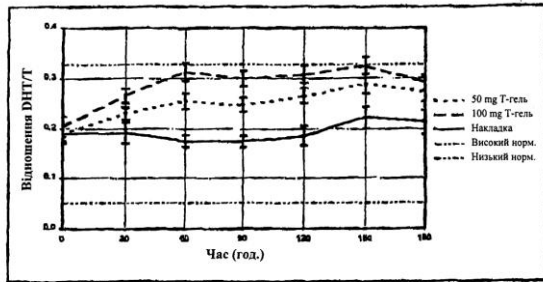
Фиг. 6(f)



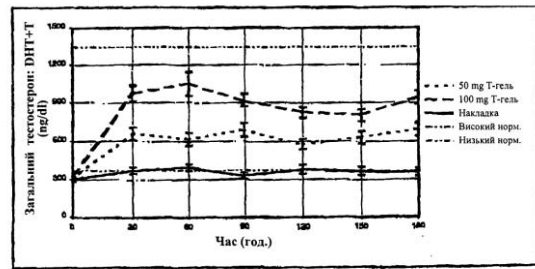
Фиг. 6(g)



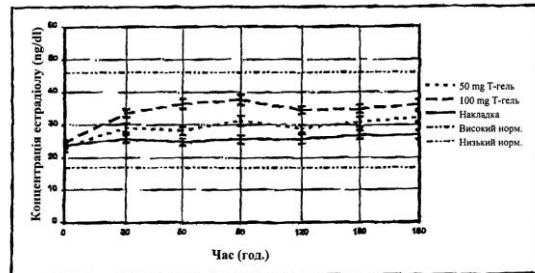
Фиг. 7



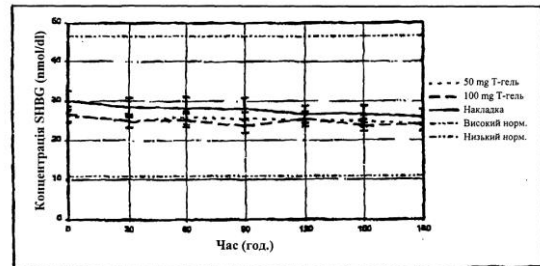
Фиг. 8



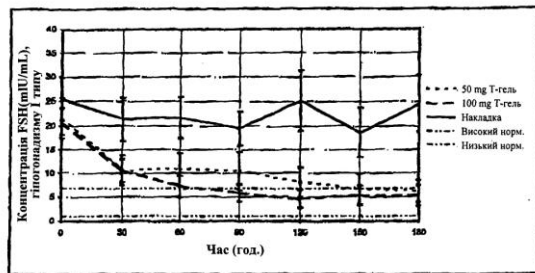
Фиг. 9



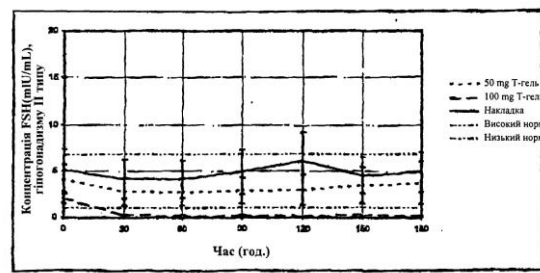
Фиг. 10



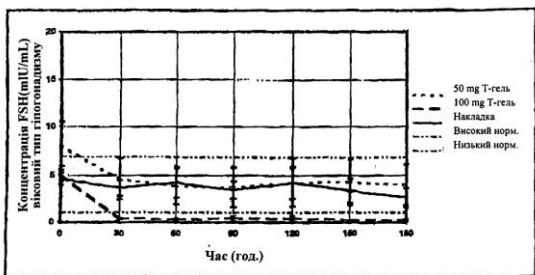
Фиг. 11



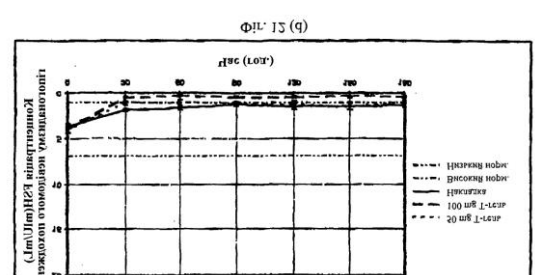
Фиг. 12 (a)



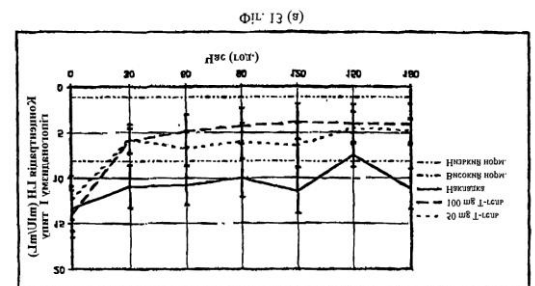
Фиг. 12 (b)



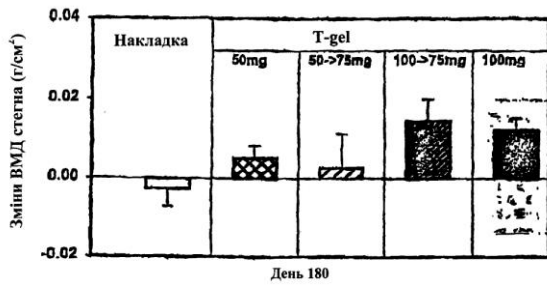
Фиг. 12 (c)



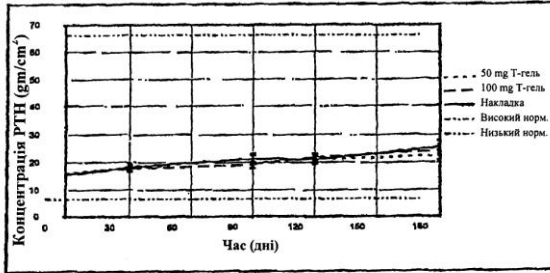
Фиг. 13 (a)



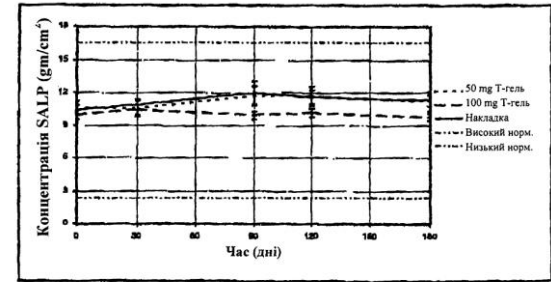
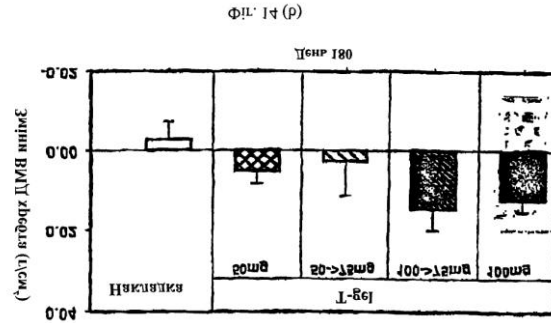
Фиг. 13 (b)



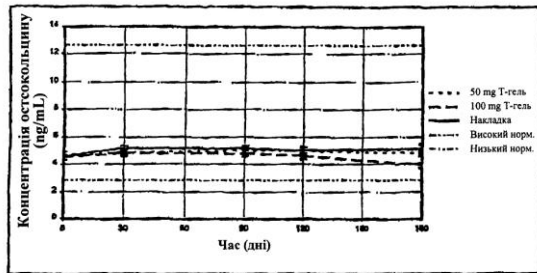
Фіг. 14 (a)



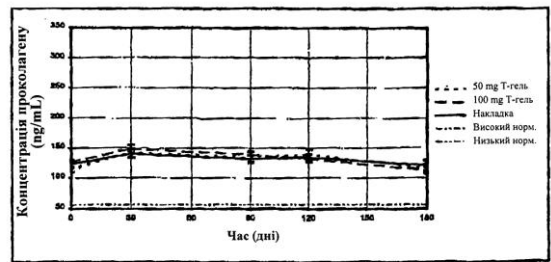
Фіг. 15



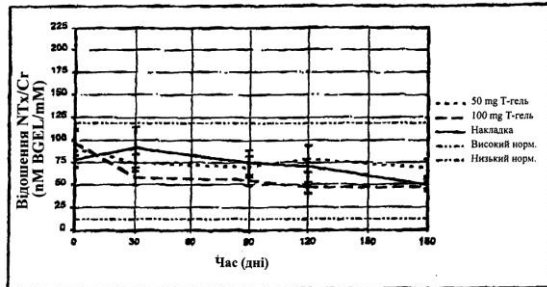
Фіг. 16



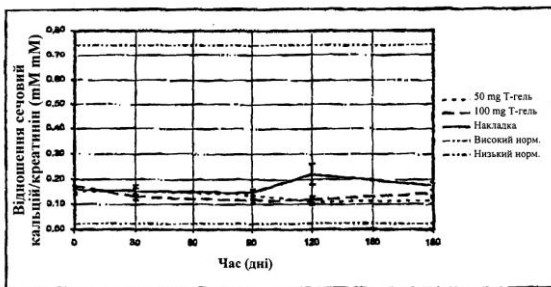
Фіг. 17



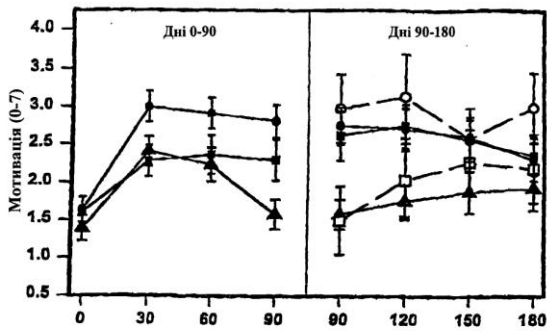
Фіг. 18



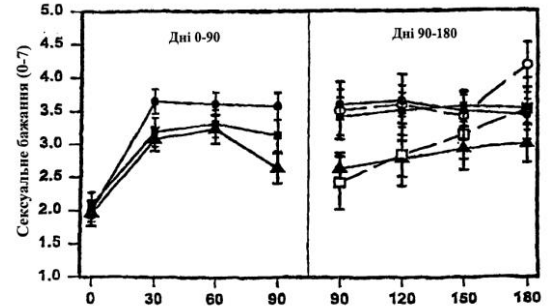
Фіг. 19



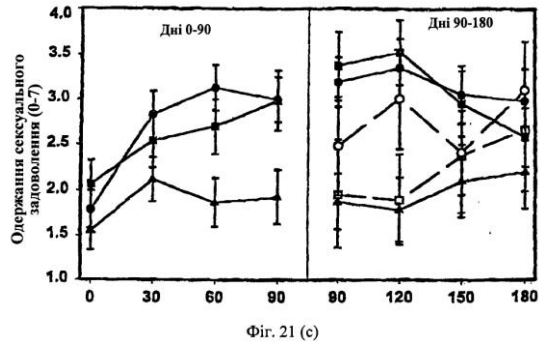
Фіг. 20



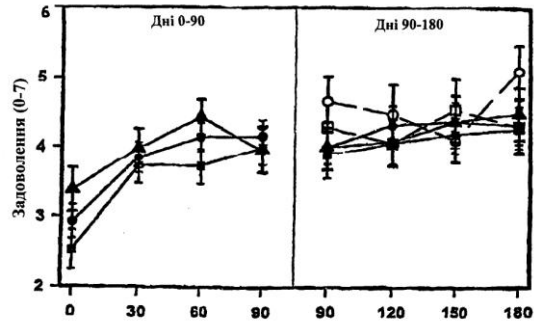
Фіг. 21 (a)



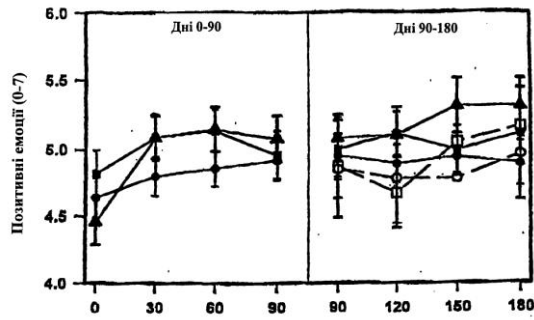
Фіг. 21 (b)



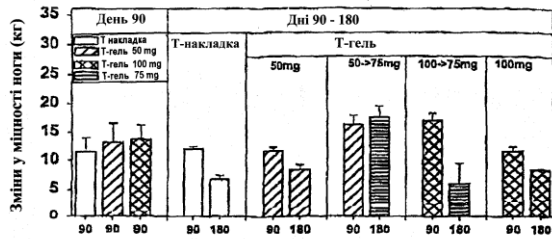
Фиг. 21 (c)



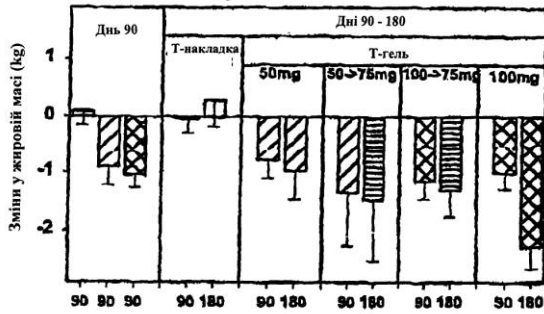
Фиг. 22 (b)



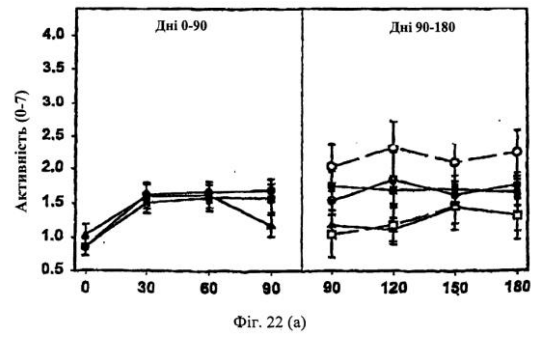
Фиг. 23 (a)



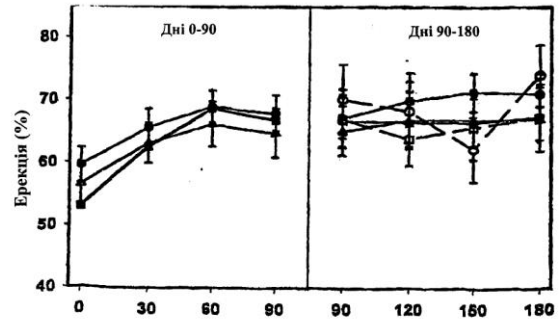
Фиг. 24 (a)



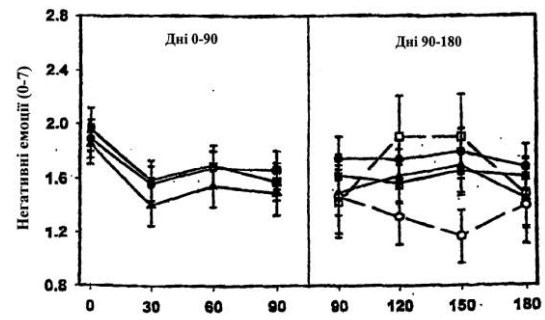
Фиг. 25 (c)



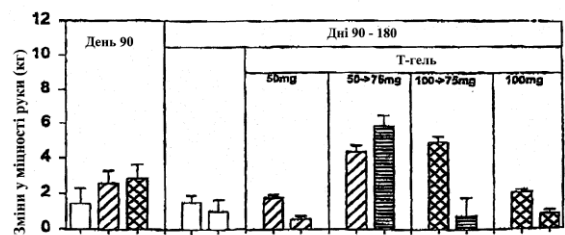
Фиг. 22 (a)



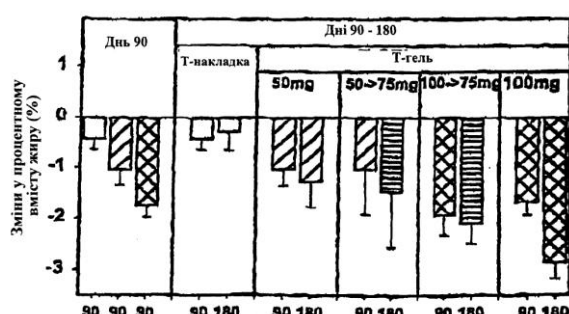
Фиг. 22 (c)



Фиг. 23 (b)



Фиг. 24 (b)



Фиг. 25 (d)

