

(19)



(10) **LT 5235 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **5235**

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 31/56**

(21) Paraiškos numeris: **2004 101**

(22) Paraiškos padavimo data: **2004 11 18**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2005 04 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2005 06 27**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US03/12235**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2003 04 21**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2004 11 18**

(30) Prioritetas: **60/374, 103, 2002 04 19, US**

(72) Išradėjas:

Robert GYURIK, US

(73) Patent savininkas:

Auxilium Pharmaceuticals, Inc., 160 West Germantown Pike, Norristown, PA 19401, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, Jasinskio g. 16B, Biurų centras Victoria, LT-01112 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Farmacinė kompozicija

(57) Referatas:

Farmacinė kompozicija, apimanti: (A) androgeną; (B) Hsieh, JAV patente Nr. 5023252 aprašytoje kompozicijoje ir būduose naudojamą ciklinę stiprinančią medžiagą ir (C) tirštinantį agentą; įskaitant, pavyzdžiui, kompoziciją, kurioje ciklinę stiprinanti medžiaga yra makrociklinis esteris arba makrociklinis ketonas; kompozicija skirta paciento būklei, pavyzdžiui, vyro hipogenitalizmui gydyti, uždedant šią kompoziciją ant paciento membranos; ir šios kompozicijos pagaminimo būdas.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su kompozicija, kuri yra tinkama androgenui įvesti. Konkrečiau, šis išradimas yra susijęs su farmacine kompozicija, turinčia androgeno ir stiprinančios medžiagos, t.y. medžiagos, kuri gali padidinti androgeno perėjimo per organizmo membraną greitį.

Androgenais yra, pavyzdžiui, 17β -hidroksiandrost-4-en-3-onas, paprastai žinomas kaip testosteronas, ir dihidrotestosteronas (DHT) – testosterono metabolitas. Testosteronas yra gamtinės kilmės androgenas, kuris išsiskiria vyriškos lyties organizme, ir daug mažesniais kiekiais – moteriškos lyties organizme. Vyriškos lyties organizmuose testosteronas ir DHT yra atsakingi už vyriškų lytinių organų normalų augimą ir vystymąsi ir antrinių lyties charakteristikų palaikymą. Manoma, kad moteriškos lyties atveju testosteronas ir DHT yra svarbūs normaliam augimui, lytiniam potraukiui ir lytinei funkcijai. Be to, androgenai skatina azoto, natrio, kalio ir fosforo sulaikymą ir sumažina kalcio išsiskyrimą per šlapimą. Buvo aprašyta, kad androgenai taip pat didina baltymų anabolizmą, mažina baltymų katabolizmą ir stimuliuoja raudonųjų kraujo ląstelių gaminimąsi.

Kraujo serume testosteronas visų pirma yra sujungtas su baltymu, paprastai albuminu arba lytinius hormonus rišančiu baltymu. Nesurištas testosteronas yra vadinamas "laisvuju testosteronu" (FT). Terminas "bendras testosteronas" (T) reiškia bendrą testosterono kiekį kraujo serume, tai yra su baltymu surišto testosterono ir laisvojo testosterono suminį kiekį. Paprastai testosterono buvimo kraujo serume puslaikis yra nuo 10 iki 100 minučių.

Androgenai, tokie kaip testosteronas ir DHT, rišasi prie ant ląstelių esančių androgeno receptorių. Susidaręs androgeno-receptoriaus kompleksas reguliuoja gonadotropino sekreciją ir spermatogenezę. Androgeno-receptoriaus kompleksas taip pat yra atsakingas už išorinį vyriškumą ir už daugelį androgeno poveikių lytinio brendimo metu ir

suaugusiojo gyvenime. DHT yra ypatingai veiksmingas androgenas, nes jis su didesniu afiniškumu rišasi prie androgeno receptorių, lyginant su testosteronu.

Testosterono gaminimąsi stimuliuoja luteinizuojantis hormonas (LH). Manoma, kad folikulas stimuliuojantis hormonas (FSH) taip pat stimuliuoja testosterono gaminimąsi. Testosterono koncentracijos kraujo serume yra dalinai reguliuojamos neigiamo grįžtamojo ryšio keliu, kuriame testosteronas inhibuoja luteinizuojančio hormono atsipalaidavimo hormono (LHRH) susidarymą ir/arba sekreciją. LHRH stimuliuoja LH sekreciją hipofizėje. Testosteronas taip pat veikia reguliuodamas hipofizės jautrumą LHRH.

Vyrų hipogenitalizmas yra vyriškas sutrikimas, atsirandantis dėl anomaliai sumažinto gonados funkcinio aktyvumo, arba kuriam yra būdingas anomaliai sumažintas gonados funkcinis aktyvumas. Vyrų hipogenitalizmas pasireiškia žemesnėmis už normalias testosterono koncentracijomis kraujo serume. JAV Federalinė Maisto ir Vaistų administracija laiko, kad maždaug 4-5 milijonai amerikiečių kenčia nuo hipogenitalizmo ir kad vyrų hipogenitalizmas pasireiškia maždaug 5 iš 1000 vyrų. Manoma, kad vyrų hipogenitalizmas pasireiškia maždaug 1 iš 5 vyrų, kurių amžius yra virš 50 metų. Pirminį vyrų hipogenitalizmą sukelia sėklidžių pakenkimas. Antrinį vyrų hipogenitalizmą sukelia idiopatinio gonadotropino, LHRH deficitas arba hipofizės-hipotalamo pažeidimas. Įvairiomis kitomis vyrų hipogenitalizmo priežastimis yra, pavyzdžiui, Leydig'o ląstelių skaičiaus sumažėjimas sėkloje dėl senyvo amžiaus ir pirminės organinės priežastys. Su vyrų hipogenitalizmu susiję simptomai yra sumažėjęs lytinis potraukis esant arba nesant impotencijos, depresija, sumažėjęs geidulingumas, nuovargis ir energijos praradimas, erekcijos funkcijos sutrikimas, nuotaikos pablogėjimas, osteoporozė, sumažinta liesa kūno masė, sumažinta raumenų masė, sumažintas kaulų tankis ir antrinių lyties bruožų regresija.

Moterys, turinčios mažesnę už vidutinę androgeno koncentraciją kraujo serume, taip pat kenčia nuo su androgeno trūkumu susijusių sutrikimų. Moterų androgeno deficito priežastys yra senėjimas, kiaušidžių pašalinimas ir kiaušidžių pakenkimai. Su moterų androgeno trūkumu susiję simptomai yra moters lytinės funkcijos sutrikimas, potraukio nebuvimas ir raumenų susilpnėjimas.

Normali androgeno koncentracija pacientų kraujo serume gali būti pasiekta įvedant išorinį androgeną. Buvo aiškiai parodyta, kad išorinio androgeno įvedimas palaiko arba atstato vyrų antrinius lytinius požymius, lytinę elgseną, energiją, nuotaiką ir raumenų vystymąsi bei sumažina kūno riebalų procentinį kiekį ir pagerina kaulų tankį.

Buvo išstobulinti įvairūs išorinio androgeno įvedimo būdai. Optimaliausiu atveju tokie būdai turi ne tik padidinti androgeno koncentraciją kraujo serume, bet dėl trumpo androgeno išlikimo puslaikio taip pat duoti galimybę normalizuoti androgeno padavimą į kraujo serumą ilgesnį laiką, tokiu būdu palaikant veiksmingą androgeno koncentraciją kraujo serume reikiamą laiko tarpą ir išvengiant nepageidaujamų poveikių, kurie gali atsirasti dėl staigių androgeno koncentracijos padidėjimų ir sumažėjimų kraujo serume. Be to, pageidautina, kad tokie būdai duotų minimalius arba neduotų jokių šalutinių poveikių, tokių kaip suerzinimas, pakenkimas organizmui ir skausmas.

Hipogenitalizmui gydyti buvo naudojamas peroralinis išorinio androgeno įvedimas. Tačiau įvedant androgeną peroraliniu būdu, jis pirmiausia absorbuojamas iš virškinimo trakto. Tokia absorbcija yra nereguliari ir tokiu būdu dažnai duoda staigius androgeno koncentracijos kraujo serume padidėjimus ir sumažėjimus. Be to, per virškinimo traktą absorbuojamas androgenas pereina per vartų venos kraujotakos sistemą ir jį greitai skaldo kepenys. Androgeno perėjimas per vartų venos kraujotakos sistemą ir kepenis taip pat gali duoti nepageidaujamą poveikį.

Kitu atveju, išorinis androgenas gali būti įvedamas parenteriniu būdu tiesiogiai į sisteminę cirkuliaciją. Toks įvedimo būdas duoda galimybę androgenui patekti į sisteminę cirkuliaciją tiesiogiai, išvengiant virškinimo trakto ir kepenų. Tačiau parenteriniu būdu įvestas androgenas yra greitai absorbuojamas iš injekcijos tirpiklio į kraujo serumą, tokiu būdu sunku gauti prailgintą androgeno padavimą ir yra gaunamas staigus androgeno koncentracijos padidėjimas kraujo serume, o po jo eina laipsniškas mažėjimas. Androgeno absorbcijos greitis gali būti sulėtinamas naudojant esterintas androgeno formas. Esterintos androgeno formos yra labiau tirpios paprastai parenteriniam įvedimui naudojamuose lipidiniuose tirpikliuose nei neesterintos androgeno formos. Tačiau tokios esterintos androgeno formos yra greitai deesterinamos kraujo serume ir tokiu būdu sunku palaikyti

prolonguotą padavimą. Be to, androgeno absorbcija iš injekcijos tirpiklio yra nereguliari ir kraujo serume yra gaunami staigūs androgeno koncentracijos svyravimai. Kita vertus, parenterinis įvedimas yra nepatogus ir sukelia paciento nepasitenkinimo problemas.

Transderminis androgeno įvedimas leidžia išvengti daugelio peroralinio ir parenterinio įvedimo problemų. Toks įvedimas yra santykinai beskausmis ir duoda galimybę androgenui įeiti į sisteminę cirkuliaciją nepereinant pirmiausia per virškinimo traktą arba kepenis.

Vienas iš transderminio androgeno įvedimo būdų apima panaudojimą transderminio pleistro, kuris yra prilipdomas prie paciento odos paviršiaus ir turi androgeno, kurį adsorbuoja oda, rezervuarą. Tačiau tokie pleistrai sukelia odos suerzinimą, dažnai yra skausmingai nuimami ir lengvai nukrenta. Be to, tokie pleistrai yra nepatogūs tuo, kad jie yra matomi, kai yra neprisidengti, yra dideli ir stori ir po nuėmimo gali palikti spalvą pakeitusios odos plotą. Kita vertus, tokiuose pleistruose esančios kompozicijos dažnai erzina odą.

Kitas androgeno transderminio įvedimo būdas yra androgeno turinčios kompozicijos tiesioginis uždėjimas ant odos gelio formoje. Toks gelis čia yra vadinamas "vietiniu geliu", kad jį būtų galima atskirti nuo kitų kompozicijų, kurios yra gelio formos ir kurios yra ant odos dedamo produkto, pavyzdžiui, transderminio pleistro viduje.

Šis išradimas yra susijęs su pateikimu pagerintos androgeno turinčios kompozicijos, kuri gali būti tiesiogiai uždedama ant odos individui, kuriam to reikia, kad būtų gaunamas prolonguotas androgeno įvedimas.

Aprašyti patobulinti būdai

Buvo sukurtos vietinio gelio formos androgeno turinčios kompozicijos, tiesiogiai dedamos ant odos, pavyzdžiui, ant nugaros, pečių, viršutinės rankų dalies, pilvo arba šlaunų. Tokių vietinių gelių naudojimas leidžia išvengti anksčiau minėtų pleistro naudojimo neigiamų poveikių bei aukščiau minėtų peroralinio ir parenterinio androgeno vartojimo neigiamų farmakokinetinių efektų. Be to, kadangi toks vietinis gelis paprastai kontaktuoja su didesniu odos plotu, lyginant su plotu, kuris kontaktuoja su pleistru, ir kadangi oda

tarnauja kaip tinkamas rezervuaras androgenui paduoti, galima gauti pastovų androgeno padavimo į kraujo serumą normalizavimą ilgą laiko tarpą.

Androgeno gelio sugebėjimas efektyviai pateikti androgeną dažnai priklauso nuo to, ar yra naudojama stiprinanti medžiaga, tai yra medžiaga, kuri gali padidinti androgeno perėjimo per odą arba kitą organizmo membraną greitį, ir nuo naudojamo stiprintojo tipo. Vietinių androgeno gelių pavyzdžiais yra geliai, aprašyti JAV patentuose Samour ir kt. Nr.5.968.919 ir Dudley ir kt. Nr.6.503.894. Patente '919 aprašytas vietinis testosterono gelis, turintis taip pat dioksolano arba dioksaninio junginio, kuris veikia kaip stiprinanti medžiaga. Vietinis testosterono gelis, aprašytas '894 patente (kurį parduoda Solvay Pharmaceuticals Inc., Marietta, Georgia, USA kaip AndroGel®) taip pat turi stiprinančios medžiagos, būtent izopropilmiristato.

Aukščiau minėtų vietinių androgeno gelių trūkumai yra, pavyzdžiui, gelių nepastovumas ir minkštinančių savybių nebuvimas; jų naudojimas sukelia odos džiūvimą ir odos suerzinimą. Be to, '894 patento gelis gali pateikti palyginus mažą testosterono kiekį per odą, o '919 patento gelis turi stiprinančios medžiagos, kuri linkusi erzinti odą.

Išradimo santrauka

Šiame išradime yra pateikiama farmacinė kompozicija, susidedanti iš: (A) androgeno; (B) Hsieh JAV patente Nr. 5,023,252 (priskirtame tam pačiam įgaliotiniui kaip ir šis išradimas) aprašyto tipo ciklinės stiprinančios medžiagos ir (C) tirštinančio agento. Tinkamiausioje formoje tokia kompozicija yra gelio formos ir turi savyje stiprinančios medžiagos, kuri yra ciklinis esteris arba ciklinis ketonas.

Kitas šio išradimo aspektas yra vienetinės dozės vaisto forma, kuri veiksmingai pateikia testosteroną transderminiu būdu į vyriškos lyties paciento kraują taip, kad pacientui panaudojus vieną vienetinę dozę, cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug 100 iki maždaug 35000 ng.h/dl didesnis nei cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, kuris galėtų būti pasiektas per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė; šioje vienetinėje dozėje yra iki maždaug 1

masės % testosterono, nuo maždaug 0,01 iki maždaug 25 masės % Hsieh JAV patente Nr. 5,023,252 aprašyto tipo ciklinės stiprinančios medžiagos ir nuo maždaug 0,1 iki maždaug 10 masės % tirštinančio agento, kur minėto testosterono kiekis minėtoje vienetinėje dozėje yra nuo maždaug 1 iki maždaug 300 mg.

Kitas šio išradimo aspektas yra vienetinės dozės vaisto forma, kuri veiksmingai pateikia testosteroną transderminiu būdu į moteriškos lyties pacientės kraują taip, kad pacientei panaudojus vieną vienetinę dozę, cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) pacientės kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug 0,10 iki maždaug 11700 ng.h/dl didesnis nei cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) pacientės kraujo serume, kuris galėtų būti pasiektas per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė; šioje vienetinėje dozėje yra iki maždaug 1 masės % testosterono, nuo maždaug 0,01 iki maždaug 25 masės % Hsieh JAV patente Nr. 5,023,252 aprašyto tipo ciklinės stiprinančios medžiagos ir nuo maždaug 0,1 iki maždaug 10 masės % tirštinančio agento, kur minėto testosterono kiekis minėtoje vienetinėje dozėje yra nuo maždaug 0,01 iki maždaug 100 mg.

Kitas šio išradimo aspektas yra vienetinės dozės vaisto forma, kuri veiksmingai pateikia dihidrotestosteroną transderminiu būdu į vyriškos lyties paciento kraują taip, kad pacientui panaudojus vieną vienetinę dozę, cirkuliuojančio dihidrotestosterono kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug 11625 iki maždaug 465000 pg.h/dl didesnis nei cirkuliuojančio dihidrotestosterono kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, kuris galėtų būti pasiektas per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė; šioje vienetinėje dozėje yra iki maždaug 1 masės % dihidrotestosterono, nuo maždaug 0,01 iki maždaug 25 masės % Hsieh JAV patente Nr. 5,023,252 aprašyto tipo ciklinės stiprinančios medžiagos ir nuo maždaug 0,1 iki maždaug 10 masės % tirštinančio agento, kur minėto dihidrotestosterono kiekis minėtoje vienetinėje dozėje yra nuo maždaug 5 iki maždaug 200 mg.

Kitas šio išradimo aspektas yra vienetinės dozės vaisto forma, kuri veiksmingai pateikia dihidrotestosteroną transderminiu būdu į moteriškos lyties pacientės kraują taip, kad pacientei panaudojus vieną vienetinę dozę,

cirkuliuojančio dihidrotestosterono kiekis (AUC_{0-24}) pacientės kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug 11,6 iki maždaug 232500 pg.h/dl didesnis nei vidutinė dihidrotestosterono koncentracija (AUC_{0-24}) pacientės kraujo serume, kuri galėtų būti pasiekta per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė; šioje vienetinėje dozėje yra iki maždaug 1 masės % dihidrotestosterono, nuo maždaug 0,01 iki maždaug 25 masės % Hsieh JAV patente Nr. 5.023.252 aprašyto tipo ciklinės stiprinančios medžiagos ir nuo maždaug 0,1 iki maždaug 10 masės % tirštinančio agento, kur minėto dihidrotestosterono kiekis minėtoje vienetinėje dozėje yra nuo maždaug 0,005 iki maždaug 100 mg.

Dar kitas šio išradimo aspektas yra pateikti paciento būklės gydymo būdą, apimantį kompozicijos, susidedančios iš androgeno, Hsieh JAV patente Nr. 5.023.252 aprašyto tipo ciklinės stiprinančios medžiagos ir tirštinančio agento, įvedimo minėtam pacientui stadiją.

Dar kitas šio išradimo aspektas yra pateikti paciento būklės gydymo būdą, apimantį vienetinės kompozicijos dozės, kuri veiksmingai pateikia testosteroną transderminiu būdu į paciento kraują taip, kad pacientui panaudojus vieną vienetinę dozę, cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug 100 iki maždaug 35000 ng.h/dl didesnis nei cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, kuris galėtų būti pasiektas per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė; šioje vienetinėje dozėje yra iki maždaug 1 masės % testosterono, nuo maždaug 0,01 iki maždaug 25 masės % Hsieh JAV patente Nr. 5,023,252 aprašyto tipo ciklinės stiprinančios medžiagos ir nuo maždaug 0,1 iki maždaug 10 masės % tirštinančio agento, kur minėto testosterono minėtoje vienetinėje dozėje yra nuo maždaug 1 iki maždaug 300 mg, uždėjimo (vieną kartą per dieną) ant paciento peties arba viršutinės rankos dalies stadiją.

Dar kitas šio išradimo aspektas yra kompozicijos, tinkančios paciento būklei gydyti, pagaminimo būdas, apimantis androgeno, Hsieh JAV patente Nr. 5,023,252 aprašyto tipo ciklinės stiprinančios medžiagos ir tirštinančio agento sumaišymo stadiją.

Smulkus brėžinių aprašymas

Fig.1 yra grafikas, palyginantis pirmos hipogenitalizmą turinčių vyrų grupės 48 valandų bendrojo testosterono farmakokinetikos vaizdą po gydymo viena šio išradimo 5,0 g kompozicijos doze su antros hipogenitalizmą turinčių vyrų grupės 48 valandų bendrojo testosterono farmakokinetikos vaizdu po gydymo viena 5,0 g kompozicijos, aprašytos toliau duodamame palyginamajame pavyzdyje C-1, doze.

Fig.2 yra grafikas, palyginantis pacientų, gydytų naudojant 5g/per dieną šio išradimo kompozicijos, pacientų, gydytų naudojant 10 g/per dieną šios kompozicijos, pacientų, gydytų naudojant 2 pleistrus/per dieną, turinčius toliau duodamame palyginamajame pavyzdyje C-2 aprašytos kompozicijos, ir pacientų, kurie gavo 10 g/per dieną placebo kompozicijos, vidutinį kūno sudėties pokytį nuo bazinės linijos 90-tą dieną.

Fig.3 yra grafikas, palyginantis pacientų, gydytų naudojant 5g/per dieną šio išradimo kompozicijos, pacientų, gydytų naudojant 10 g/per dieną šios kompozicijos, pacientų, gydytų naudojant 2 pleistrus/per dieną, turinčius toliau duodamame palyginamajame pavyzdyje C-2 aprašytos kompozicijos, ir pacientų, kurie gavo 10 g/per dieną placebo kompozicijos, odos suerzinimo balus 30-tą, 60-tą ir 90-tą dieną.

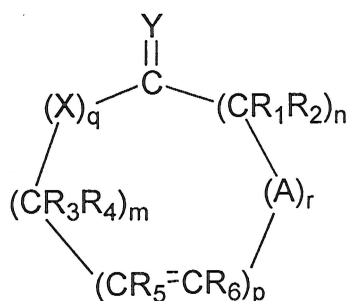
Smulkus išradimo aprašymas

[šio išradimo kompoziciją įeina androgenas. Čia naudojamas terminas "androgenas" reiškia: testosteroną, dihidrotestosteroną (DHT) ir testosterono bei DHT pirmtakus, jiems giminingus junginius, druskas, kompleksus ir analogus. Testosterono ir DHT pirmtakų pavyzdžiais yra, pavyzdžiui, DHEA, pregnenolonas, progesteronas, 17-OH-progesteronas ir andosteronas. Testosterono ir DHT analogų pavyzdžiais yra: testosterono esteriai, įskaitant tiesiosios ir šakotosios grandinės C_{1-18} alkilo esterius (čia vadinami "paprastaisiais alkilo esteriais"), pavyzdžiui, testosterono enantatas, testosterono propionatas, testosterono undekanoatas ir testosterono heptilatas, ir cikloalifatiniai esteriai, pavyzdžiui, testosterono cipionatas,

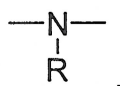
testosterono ciklopentilalkilo esteris ir testosterono cikloheksilalkilo esteris; ir analogiški DHT esteriai.

Kompozicijoje yra farmaciniu požiūriu efektyvi androgeno koncentracija. Rekomendacijos tikslams - yra manoma, kad daugumoje atvejų androgeno bus naudojama nuo maždaug 0,01 iki maždaug 13 % nuo kompozicijos masės, greičiaunuo maždaug 0,01 iki maždaug 10 % nuo kompozicijos masės, o greičiausiai nuo maždaug 0,1 iki maždaug 5 % nuo kompozicijos masės.

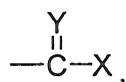
I šio išradimo kompoziciją taip pat įeina stiprinanti medžiaga, tai yra junginys, galintis padidinti androgeno perėjimą per organizmo membraną, pavyzdžiui, odą ir gleivinę. Šio išradimo stiprinanti medžiaga yra junginys, kurio struktūrinė formulė:



kurioje X ir Y yra deguonis, siera arba iminogrupė, kurios struktūrinė formulė:



arba =N-R, su išlyga, kad kai Y yra iminogrupė, X yra iminogrupė, o kai Y yra siera, X yra siera arba iminogrupė; A yra grupė, kurios struktūrinė formulė:



kurioje X ir Y yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau; m ir n yra sveikieji skaičiai, turintys reikšmes nuo 1 iki 20, ir m+n suma yra ne didesnė nei 25; p yra sveikasis skaičius, turintis reikšmę 0 arba 1, q yra sveikasis skaičius, turintis reikšmę 0 arba 1, r yra sveikasis skaičius, turintis reikšmę 0 arba 1, ir kiekvienas iš R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ ir R₆ yra nepriklausomai vandenilis arba alkilo grupė, turinti nuo 1 iki 6 anglies atomų, kuri gali būti tiesi arba šakota, su sąlyga, kad tik vienas iš R₁ – R₆ gali būti alkilo grupė; su išlyga, kad kai p, q ir r yra 0, o Y yra deguonis, tada m+n yra mažiausiai 11; ir su kita išlyga, kad kai

X yra iminogrupė, q yra lygus 1, Y yra deguonis, o p ir r yra 0, tada m+n yra mažiausiai 11.

Aukščiau duotos struktūrinės formulės stiprinančios medžiagos čia yra vadinamos "Hsieh stiprinančiomis medžiagomis" ir yra aprašytos, pavyzdžiui, aukščiau minėtame JAV patente Nr. 5.023.252. Tokios stiprinančios medžiagos yra lipofilinės ir yra "suderinamos su membrana", kas reiškia, kad jos negadina membranos, ant kurios turi būti uždedama šio išradimo kompozicija (čia ir toliau "poveikio membrana"). Tokios stiprinančios medžiagos taip pat duoda labai mažą suerzinimo lygį arba visai neerzina poveikio membranos ir faktiškai tarnauja kaip minkštiklis.

Tinkamiausios šiam išradimui Hsieh stiprinančios medžiagos yra makrociklinės stiprinančios medžiagos. Čia naudojamas terminas "makrociklinis" reiškia ciklinius junginius, turinčius mažiausiai 12 anglies atomų žiede. Tinkamiausių šiam išradimui makrociklinių stiprinančių medžiagų pavyzdžiais yra: (A) makrocikliniai ketonai, pavyzdžiui, 3-metilciklopentadekanonas (muskonas), 9-cikloheptadecen-1-onas (civetonas), cikloheksadekanonas ir ciklopentadekanonas (normuskonas); ir (B) makrocikliniai esteriai, pavyzdžiui, pentadekalaktonai, kaip antai oksacikloheksadekan-2-onas (ciklopentadekanolidas; ω -pentadekalaktonas).

Ypatingai tinkami yra oksacikloheksadekan-2-onas ir ciklopentadekanonas. Žmonių klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta, kad tik 2-4 % pacientų pasireiškė poveikis į uždėjimo vietą (pvz. eritema), kai šio išradimo kompozicija, turinti oksacikloheksadekan-2-ono, buvo uždėta ant poveikio membranos.

Stiprinančios medžiagos koncentracija kompozicijoje yra tokia, kad ji veiksmingai stiprintų pateikiamo androgeno skverbimąsi per membraną. Nustatant naudojamą stiprinančios medžiagos koncentraciją, reikia atsižvelgti į įvairius faktorius. Tokiais faktoriais yra, pavyzdžiui, pasiekiamas kaitos kiekis (perėjimo per membraną greitis) ir kompozicijų komponentų stabilumas ir suderinamumas. Rekomendacijos tikslams - yra manoma, kad daugumoje atvejų stiprinančios medžiagos bus naudojama nuo maždaug 0,01 iki maždaug 25 % nuo kompozicijos masės, greičiau nuo maždaug 0,1 iki

maždaug 15 % nuo kompozicijos masės, o greičiausiai nuo maždaug 0,5 iki maždaug 15 % nuo kompozicijos masės.

Į šio išradimo kompoziciją taip pat įeina tirštinantis agentas, skirtas kompozicijos klampumui padidinti. Padidintas klampumas sulėtina kompozicijos tekėjimą, tokiu būdu galima pagerinti sukibimą su paviršiumi. Padidintas klampumas taip pat sulėtina kompozicijoje disperguotų dalelių judėjimą ir leidžia išlikti joje disperguotiems junginiams palyginus ilgą laiko tarpą. Rekomendacijos tikslams - yra manoma, kad testosterono arba jo pirmtakų, giminingų junginių, druskų, kompleksų arba analogų turinčiose aplikacijose bus naudojamas gelis, kurio klampumas yra nuo maždaug 500 iki 20.000 cps, greičiau nuo maždaug 2000 cps iki maždaug 6000 cps, o greičiausiai nuo maždaug 2800 iki maždaug 4600 cps (matuojant standartinėmis matavimo sąlygomis). Manoma, kad DHT arba giminingų junginių, druskų, kompleksų arba analogų turinčiose aplikacijose bus naudojamas gelis, kurio klampumas yra nuo maždaug 1000 iki 9000 cps, greičiau nuo maždaug 2000 cps iki maždaug 8000 cps, o greičiausiai nuo maždaug 3000 iki maždaug 7000 cps (matuojant standartinėmis matavimo sąlygomis).

Šio išradimo praktikoje iš esmės gali būti naudojamas bet koks tirštinantis agentas arba tirštinančių agentų mišinys. Tinkamiausiems tirštinantiems agentams yra būdinga bent viena iš šių savybių: mažas poveikio membranos erzinimo lygis arba erzinimo nebuvimas, biolipnumas ir tai, kad ši medžiaga turi būti įtraukta į Nacionalinį formuliarą arba JAV farmakopėją. Tinkamiausiais tirštinančių agentų šaltiniais taip pat yra tokie šaltiniai, kuriuose nėra liekamųjų komponentų, kurie galėtų būti kenksmingi membranai, pavyzdžiui, benzeno ir tolueno. Be to, tinkamiausiais tirštinančiais agentais yra tokie agentai, kurie yra sintetiniai, o ne gaunami iš gamtinių šaltinių, tokiu būdu sumažinant nepageidaujamų priemaišų riziką.

Kaip pažymėta aukščiau, tinkamiausiais naudoti šiame išradime tirštinančiais agentais yra tokie agentai, kurie turi mažą erzinimo lygį arba visai neerzina poveikio membranos. Tokių tirštinančių agentų pavyzdžiais yra: celiulioziniai tirštinantys agentai, pavyzdžiui, celiuliozė, hidroksietilceliuliozė, karboksietilceliuliozė ir hidroksipropilmetilceliuliozė; ir akriliniai tirštinantys agentai. Tinkamiausių akrilinių tirštiklių pavyzdžiais yra karbomerai,

pavyzdžiui, nelinijiniai akrilo rūgšties susiūti su polialkenilpolieteriu polimerai. Tinkamiausių karbomerų, kurie gali būti naudojami šiame išradime, pavyzdžiais yra karboksipolimetilenas, karboksivinilo polimeras ir alkilakrilatai, pavyzdžiui, akrilo rūgšties/alkilmetakrilato kopolimeras. Visi šie junginiai yra gaunami iš Noveon, kur karboksipolimetilenas yra parduodamas kaip Carbopol 980[®], karboksivinilo polimeras yra parduodamas kaip Carbopol 940[®], o akrilo rūgšties/alkilmetakrilato kopolimeras yra parduodamas kaip Pemulen TR-1[®]. Papildoma informacija apie aukščiau minėtus karbomeras yra pateikta Noveon publikacijose TDS-57, 60, 61, 93, 94, 103, 114, 117, 117, 124, 164, 232-3, 237, 244 ir TOX-001. Be to, pageidautina, kad kompozicijose, kuriose akrilo rūgšties/alkilmetakrilato kopolimeras (Pemulen TR-1[®]) nėra naudojamas kaip pirminis tirštinantis agentas, šis agentas būtų kaip papildomas tirštinantis agentas. Taip yra dėl to, kad akrilo rūgšties/alkilmetakrilato kopolimeras duoda kompoziciją, turinčią didesnę švelnumą, nei kompozicijos, kuriose akrilo rūgšties/alkilmetakrilato kopolimeras nėra naudojamas, ir tarnauja taip pat kaip minkštiklis.

Tirštinančio agento koncentracija kompozicijoje turi būti tokia, kad būtų efektyviai gaunamas norimas kompozicijos klampumas. Rekomendacijos tikslams - yra manoma, kad daugumoje naudojimo atvejų naudojamas tirštinančio agento kiekis bus nuo maždaug 0,1 iki maždaug 10 % nuo kompozicijos masės, greičiau nuo maždaug 1 iki maždaug 6 % nuo kompozicijos masės.

Šio išradimo kompozicijoje taip pat gali būti ir nešiklio, kuris gali soliubilizuoti vieną arba daugiau ingredientų, įeinančių į šio išradimo kompoziciją. Šio išradimo praktikoje gali būti naudojamas iš esmės bet koks tinkamas nešiklis arba nešiklių mišinys, kuris yra tinkamas tirpiklis šio išradimo kompozicijai. Tinkamiausiems nešikliams yra būdinga bent viena iš šių savybių: mažas poveikio membranos erzinimas arba erzimo nebuvimas; jis turi būti įtrauktas į Nacionalinį formuliarą arba JAV farmakopėją; jis gali padidinti androgeno skverbimąsi per membraną ir jo sugebėjimas atlikti papildomą funkciją kompozicijoje, pavyzdžiui, veikti kaip minkštiklis, drėkiklis, plastifikatorius, tepalas ir/arba baltymo stabilizatorius.

Gali būti naudojamas iš esmės bet kuris tirpiklis, kuris gali tirpinti bent vieną iš šio išradimo kompozicijos junginių. Svarbiausiais tirpikliais,

naudotinais šiame išradime, yra alkoholiai, kadangi jie gali tirpinti veikliuosius junginius ir tirštinantį agentą, o kompozicijose, kuriose tirštinančiu agentu yra naudojami karbomerai, jie tarnauja tokiam tirštinančiam agentui brinkinti. Manoma, kad alkoholiai taip pat gali sustiprinti androgeno skverbimąsi per membraną. Tinkamiausių alkoholių pavyzdžiais yra žemesnieji alkanoliai, pavyzdžiui, etanolis ir izopropanolis, nes jie gali greitai išgaruoti, tokiu būdu užtikrindami adekvatų androgeno skverbimąsi per poveikio membraną.

Tinkamiausiais kotirpikliais yra glicerolis, propilenglikolis, polietilenas, polipropilenas ir silikonai. Apart tarnavimo kotirpikliais, glicerolis tarnauja kaip drėkiklis, minkštiklis, plastifikatorius, kuris plastifikuoja raginį odos sluoksnį, ir skverbimąsi stiprinanti medžiaga, o propilenglikolis tarnauja kaip minkštiklis ir skverbimąsi stiprinanti medžiaga.

Nešiklio koncentracija kompozicijoje turi būti tokia, kad jis veiksmingai tarnautų kaip šio išradimo kompozicijai tinkamas tirpiklis. Rekomendacijos tikslams - yra manoma, kad daugumoje naudojimo atvejų naudojamas nešiklio kiekis bus nuo maždaug 40 iki maždaug 98 % nuo kompozicijos masės, greičiau nuo maždaug 50 iki maždaug 98 % nuo kompozicijos masės.

Tinkamiausioje formoje, aplikacijose bus naudojamas žemesnysis alkoholis, kurio kiekis yra mažiausiai apie 40 % nuo kompozicijos masės, paprastai nuo maždaug 40 iki maždaug 80 % nuo kompozicijos masės, greičiau nuo maždaug 50 iki maždaug 75 % nuo kompozicijos masės, o greičiausiai nuo maždaug 60 iki maždaug 75 % nuo kompozicijos masės.

Tais atvejais, kai yra norima pasiekti didesnę tam tikro junginio padavimą, nešiklis gali būti sukurtas taip, kad pirmasis skystis, kuris maišosi su dominančiu junginiu arba solvuoja dominantį junginį, garuoja lengviau nei antrasis skystis, kuris nesimaišo su dominančiu junginiu arba dalinai maišosi su juo, arba nesolvuoja dominančio junginio. Tokiais atvejais, kai pirmasis skystis nugaruoja, dominantis junginys paliekamas persotintoje aplinkoje, kurioje junginiui geriau pereiti į mažiau įsotintą aplinką, šiuo atveju per membraną. Pavyzdžiui, oksacikloheksadekan-2-onas maišosi su etanolio, bet tik dalinai maišosi su propilenglikoliu ir nesimaišo su vandeniu. Taigi, jeigu pageidaujama, kad būtų padidintas oksacikloheksadekan-2-ono padavimas, nešiklyje gali būti etanolio ir propilenglikolio, ir/arba vandens. Kitas pavyzdys – testosteronas yra tirpus etanolyje, bet netirpus vandenyje ir dalinai tirpus

propilenglikolyje. Taigi, jeigu pageidaujama, kad būtų padidintas testosterono padavimas, nešiklyje gali būti etanolio ir vandens arba etanolio ir propilenglikolio. Be to, vanduo gali būti naudojamas norint išvengti "atvirkštinio padavimo" arba vandens tekėjimo iš membranos į kompozicijos matricą.

Į šio išradimo kompoziciją taip pat gali įeiti kristalizacijos inhibitorius, galintis inhibuoti androgeno kristalizaciją. Šio išradimo praktikoje gali būti naudojamas iš esmės bet koks tinkamas kristalizacijos inhibitorius arba tokių inhibitorių mišinys. Tinkamiausi inhibitoriai veikia mažindami temperatūrą, kurioje kristalinasi androgenas. Tokio kristalizacijos inhibitoriaus pavyzdys yra polietilenglikolis 1000.

Kompozicijoje turi būti tokia kristalizacijos inhibitoriaus koncentracija, kad ji veiksmingai inhibuotų androgeno kristalinimąsi. Rekomendacijos tikslams - yra manoma, kad daugumoje taikymo atvejų, kuriuose yra kristalizacijos inhibitoriaus, naudojamas inhibitoriaus kiekis bus nuo maždaug 0,001 iki maždaug 5 % nuo kompozicijos masės, greičiau nuo maždaug 0,01 iki maždaug 2 % nuo kompozicijos masės, o greičiausiai nuo maždaug 0,1 iki maždaug 1 % nuo kompozicijos masės.

Šio išradimo kompozicijoje taip pat gali būti konservanto, galinčio apsaugoti kompozicijos komponentus nuo oksidacijos, mikrobo augimo arba užteršimo. Šio išradimo praktikoje gali būti naudojamas iš esmės bet koks tinkamas konservantas arba konservantų mišinys. Tinkamiausi inhibitoriai yra: į maistą dedami priešmikrobiniai agentai, pavyzdžiui, ketvirtinės amonio druskos, sorbo rūgštis, acto rūgštis ir benzenkarboksirūgštis arba jos druskos; bei antioksidantai, pavyzdžiui, vitaminas C, vitaminas E, butilintas hidroksianizolas (BHA) ir butilintas hidroksitoluenas (BHT). Tinkamiausių priešmikrobinių konservantų pavyzdžiais yra benzalkonio chloridas ir cetilpiridinio chloridas.

Kompozicijoje turi būti tokia konservanto koncentracija, kad ji veiksmingai inhibuotų mikrobo augimą, kompozicijos komponentų oksidaciją arba kompozicijos užteršimą. Rekomendacijos tikslams - yra manoma, kad daugumoje taikymo atvejų, kuriuose yra konservanto, naudojamas konservanto kiekis bus nuo maždaug 0,0001 iki maždaug 1,0 % nuo kompozicijos masės, greičiau nuo maždaug 0,005 iki maždaug 0,1 % nuo kompozicijos masės.

Į kompoziciją, kurioje tirštiklio naudojimas gali reikalauti neutralizacijos norimam kompozicijos tirštumui pasiekti, gali įeiti neutralizacijos agentas. Karbomerams (kaip rūgštinėms molekulėms), kad būtų galima pasiekti jų maksimalų klampumą, reikalinga neutralizacija, geriausia pH tarp 3 ir 9. Šio išradimo praktikoje iš esmės gali būti naudojamas bet koks tinkamas neutralizacijos agentas arba neutralizacijos agentų mišinys. Tinkamiausiems neutralizacijos agentams yra būdinga bent viena iš šių savybių: pK_a didesnis nei maždaug 9, ypatingai gerai, kai pK_a yra didesnis už maždaug 9,5; ir šie junginiai turi būti įtraukti į sąrašus ir patvirtinti vyriausybinių agentūrų kaip tinkami farmacinėms kompozicijoms. Neutralizacijos agentų, kurie turi abi aukščiau minėtas savybes, pavyzdžiais yra trietanolaminas, trometaminas, tris-aminas, trietilaminas, 2-amino-2-metil-1-propanolis, natrio hidroksidas ir kalio hidroksidas.

Neutralizacijos agento, naudojamo šioje paraiškoje, pasirinkimas reikalauja priimti dėmesin naudojamą tirštiklį. Kai yra naudojamas tirpiklis, neutralizacijos agento pasirinkimas reikalauja priimti dėmesin svarbiausią kompozicijos tirpiklį ir svarbiausio tirpiklio koncentraciją kompozicijoje. Jeigu yra naudojamas netinkamas neutralizacijos agentas, tirštiklis gali iškristi į nuosėdas iš tirpalo. Noveon publikacija TRS-237 pateikia diagramą, rodančią tinkamų kompozicijoms neutralizacijos agentų pavyzdžius su tam tikromis alkoholinio tirpiklio koncentracijomis.

Kompozicijoje turi būti tokia neutralizacijos agento koncentracija, kad ji veiksmingai duotų norimą kompozicijos klampumą. Rekomendacijos tikslams - yra manoma, kad daugumoje taikymo atvejų, kuriuose yra neutralizacijos agento, naudojamas neutralizacijos agento kiekis bus toks, kurio pakaks kompozicijos pH sureguliuoti nuo maždaug 3 iki maždaug 9, greičiau nuo maždaug 4 iki maždaug 8.

Šio išradimo kompozicijoje taip pat gali būti papildomų galimų ingredientų, kurie šioje srityje yra pripažinti ir šioje srityje pripažintais kiekiais. Pavyzdžiui, gali būti pridėta medžiagų reologijai, lytėjimui, slinkimui, stabilumui, drėgnumui, kvapui ir kitoms fizikinėms savybėms, kurias praktikas laiko pageidautinomis, modifikuoti. Be to, norint palaikyti tam tikrą kompozicijos pH, gali būti pridėta buferių.

Šio išradimo kompozicija gali būti įvairių formų, pavyzdžiui, gelio, kremo, losjono, tepalo arba tirštėjančio tirpalo. Pageidautina, kad kompozicija būtų gelio formos.

Tinkamiausia forma – kompozicija yra homogeninis gelis, kuris išlieka homogeninis per jo farmacinį galiojimo laiką.

Pageidautina, kad šio išradimo kompozicija turėtų gerą išėigos reikšmę. Išėigos reikšmė atspindi kompozicijos atsparumą suirimui spaudimo metu (pavyzdžiui, įtrinant į odą). Taip pat pageidautina, kad kompozicija duotų pastovų androgeno padavimo į kraujo serumą normalizavimą ilgą laiką. Kitos pageidautinos kompozicijos savybės yra minkštinimas (mažas poveikio membranos erzinimo lygis arba jo nebuvimas), slidumas ir galimybė išvengti granulių susidarymo.

Šio išradimo kompozicija, kai ji yra naudojama testosteronui paduoti vyriškos lyties pacientui, gali būti pateikta vienetinės dozės vaisto formoje, kurioje testosterono kiekis yra toks, kad pacientui panaudojus vieną vienetinę dozę, cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug 100 iki maždaug 35000 ng.h/dl, geriau nuo maždaug 600 iki maždaug 23500 ng.h/dl, o dar geriau nuo maždaug 2900 iki maždaug 11700 ng.h/dl, didesnis nei cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, kuris galėtų būti pasiektas per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė. Tokioje vyriškos lyties pacientams skirtoje dozėje bus naudojama nuo maždaug 1 iki maždaug 300 mg testosterono, greičiau nuo maždaug 5 iki maždaug 200 mg testosterono, o greičiausiai nuo maždaug 25 iki maždaug 100 mg testosterono. Tinkamiausioje formoje, vienetinėje dozėje bus iki maždaug 1 masės % testosterono.

Šio išradimo kompozicija, kai ji yra naudojama testosteronui paduoti moteriškos lyties pacientei, gali būti pateikta vienetinės dozės vaisto formoje, kurioje testosterono kiekis yra toks, kad pacientei panaudojus vieną vienetinę dozę, cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) pacientės kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug 0,1 iki maždaug 11700 ng.h/dl, geriau nuo maždaug 100 iki maždaug 8800 ng.h/dl, o dar geriau nuo maždaug 600 iki maždaug 6000 ng.h/dl, didesnis nei cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) pacientės kraujo serume, kuris

galėtų būti pasiektas per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė. Tokioje moteriškos lyties pacientėms skirtoje dozėje bus naudojama nuo maždaug 0,01 iki maždaug 100 mg testosterono, greičiau nuo maždaug 1 iki maždaug 75 mg testosterono, o greičiausiai nuo maždaug 5 iki maždaug 50 mg testosterono. Tinkamiausioje formoje, vientinėje dozėje bus iki maždaug 1 masės % testosterono.

Šio išradimo kompozicija, kai ji yra naudojama DHT paduoti vyriškos lyties pacientui, gali būti pateikta vienetinės dozės vaisto formoje, kurioje DHT kiekis yra toks, kad pacientui panaudojus vieną vienetinę dozę, cirkuliuojančio DHT kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug 11625 iki maždaug 465000 pg.h/dl, geriau nuo maždaug 23250 iki maždaug 232500 pg.h/dl, o dar geriau nuo maždaug 46500 iki maždaug 116250 pg.h/dl, didesnis nei cirkuliuojančio DHT kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, kuris galėtų būti pasiektas per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė. Tokioje vyriškos lyties pacientams skirtoje dozėje bus naudojama nuo maždaug 5 iki maždaug 200 mg DHT, greičiau nuo maždaug 10 iki maždaug 100 mg DHT, o greičiausiai nuo maždaug 20 mg iki maždaug 50 mg DHT. Tinkamiausioje formoje, vientinėje dozėje bus iki maždaug 1 masės % DHT.

Šio išradimo kompozicija, kai ji yra naudojama DHT paduoti moteriškos lyties pacientei, gali būti pateikta vienetinės dozės vaisto formoje, kurioje DHT kiekis yra toks, kad pacientei panaudojus vieną vienetinę dozę, cirkuliuojančio DHT kiekis (AUC_{0-24}) pacientės kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug 11,6 iki maždaug 232500 pg.h/dl, geriau nuo maždaug 116 iki maždaug 116250 pg.h/dl, o dar geriau nuo maždaug 2325 iki maždaug 58100 pg.h/dl, didesnis nei cirkuliuojančio DHT kiekis (AUC_{0-24}) pacientės kraujo serume, kuris galėtų būti pasiektas per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė. Tokioje moteriškos lyties pacientėms skirtoje dozėje bus naudojama nuo maždaug 0,005 iki maždaug 100 mg DHT, greičiau nuo maždaug 0,05 iki maždaug 50 mg DHT, o greičiausiai nuo maždaug 1 mg iki maždaug 25 mg DHT. Tinkamiausioje formoje, vientinėje dozėje bus iki maždaug 1 masės % DHT.

Šio išradimo gelio formos kompozicija gali būti laikoma tūbelėje, paketėlyje arba dozuotoje pompoje. Tokioje tūbelėje arba paketėlyje gali būti

viena vienetinė kompozicijos dozė. Dozuota pompa gali paduoti vieną atmatuotą kompozicijos dozę.

Paciento būklė, susijusi su mažesne už normalią androgeno koncentracija paciento kraujo serume, gali būti gydoma skiriant pacientui šio išradimo kompoziciją. Kompozicija gali būti įvedama vietiniu būdu. Jei kompozicija yra gelio formos, kompozicija gali būti užtepama ant paciento membranos, pavyzdžiui, peties, viršutinės rankos dalies arba virš liemens esančios odos, geriau sveikos, švarios ir sausos odos, ir laikoma tokį laiką, kad jo pakaktų androgenui paduoti į paciento kraujo serumą.

Dozuotas kiekis priklausys nuo gydomos būklės, dozės įvedimo dažnumo ir kompozicijoje esančio androgeno kiekio. Vyrų hipogenitalizmo gydymo tikslams tinkamiausias vieną kartą per dieną dozuojamas šio išradimo 1 % testosterono gelio kiekis turi nuo maždaug 0,1 iki 30 gramų kompozicijos, geriau nuo maždaug 0,5 iki maždaug 20 gramų kompozicijos, o dar geriau nuo maždaug 2,5 iki maždaug 10 gramų kompozicijos. Tinkamiausias vieną kartą per dieną dozuojamas šio išradimo 1 % DHT gelio kiekis vyrų hipogenitalizmui gydyti turi nuo maždaug 0,5 iki 20 gramų kompozicijos, geriau nuo maždaug 1 iki maždaug 10 gramų kompozicijos, o dar geriau nuo maždaug 2 iki maždaug 5 gramų kompozicijos. Moterų testosterono trūkumui gydyti tinkamiausias vieną kartą per dieną dozuojamas šio išradimo 1 % testosterono gelio kiekis turi nuo maždaug 0,001 iki 10 gramų kompozicijos, geriau nuo maždaug 0,1 iki maždaug 7,5 gramų kompozicijos, o dar geriau nuo maždaug 0,5 iki maždaug 5 gramų kompozicijos. Tinkamiausias vieną kartą per dieną dozuojamas šio išradimo 1 % DHT gelio kiekis moterų testosterono trūkumui gydyti turi nuo maždaug 0,0005 iki 10 gramų kompozicijos, geriau nuo maždaug 0,005 iki maždaug 5 gramų kompozicijos, o dar geriau nuo maždaug 0,1 iki maždaug 2,5 gramų kompozicijos. Jeigu nuo kompozicijos vartojimo pradžios praėjus tam tikram laikui (pavyzdžiui, maždaug 7-14 dienų) nebuvo gautas norimas klinikinis atsakas arba jeigu buvo nustatyta ir rasta, kad androgeno koncentracija paciento kraujo serume išliko žemiau jo normalios suaugusiųjų koncentracijos, gali būti padidintas dozės kiekis, dozavimo dažnis ir/arba dozuotų aplikacijų skaičius. Panašiu būdu, jeigu nuo kompozicijos vartojimo pradžios praėjus tam tikram laikui (pavyzdžiui, maždaug 7-14 dienų) buvo

nustatyta ir rasta, kad androgeno koncentracija paciento kraujo serume yra aukščiau jo normalios suaugusiųjų koncentracijos, gali būti sumažintas dozės kiekis, dozavimo dažnis ir/arba dozuotų aplikacijų skaičius.

Tais atvejais, kai yra vartojama vienetinė dozė, priklausomai nuo gydomos būklės, norimo įvesti androgeno kiekio ir vartojimo dažnumo, pacientui gali būti įvedama viena arba daugiau tokių vienetinių dozių. Jeigu reikia, kaip aukščiau minėta, tokių vienetinių dozių skaičių galima didinti arba mažinti priklausomai nuo to, ar buvo pasiektas norimas klinikinis efektas ir gydomo paciento kraujyje esanti androgeno koncentracija.

Šio išradimo kompozicija gali būti sukomponuojama naudojant įprastas priemones, pavyzdžiui, ingredientų sumaišymą ir suplakimą. Gali būti naudojama įprasta įranga. Vienas iš šio išradimo privalumų yra galimybė sukomponuoti kompoziciją nenaudojant neįprastų priemonių norimam rezultatui pasiekti. Gali būti naudojami paprasti stikliniai indai arba iš nerūdijančio plieno padaryti maišymo indai. Paprastai kompozicija gali būti sukomponuota kambario arba šiek tiek aukštesnėje temperatūroje ir atmosferos slėgyje.

PAVYZDŽIAI

Toliau duodami šio išradimo kompozicijų ir palyginamųjų kompozicijų pavyzdžiai.

1 pavyzdys

Toliau duodamame pavyzdyje aprašoma kompozicija, kuri gali būti naudojama kaip vietinis gelis testosteronui pateikti ir kuri yra kompozicija šiam išradimui pailiuoti. Kompoziciją sudarančių ingredientų koncentracijos yra duotos procentais nuo visos kompozicijos masės.

	masės %
Testosteronas (labai susmulkintas, USP (B&D))	1,0
Oksacikloheksadekan-2-onas – stiprintojas	8,0
Propilenglikolis (USP) – papildomas stiprintojas	5,0

Karboksipolimetilenas (BFGoodrich; parduodamas kaip Carbopol 980®) – tirštiklis	1,5
Akrilo rūgšties/alkilmetakrilato kopolimeras (BFGoodrich; parduodamas kaip Pemulen-TR1) – tirštiklis	0,3
Etanolis (200 stiprumo, USP)	73,6
Glicerolis (USP) – papildomas tirpiklis, minkštiklis, drėkinimo agentas ir baltymų stabilizatorius	5,0
Polietilenglikolis 1000 (NF) – kristalizacijos inhibitorius	0,5
Kristalinis tris-aminas – neutralizacijos agentas	0,1
Vanduo (sterilus, irigacijai, USP)	5,0

Buvo pagaminta aukščiau minėtus ingredientus turinčios kompozicijos 1000 gramų partija. Visi ingredientai buvo pasverti dviejų skaičių po kablelio tikslumu ir tada sudėti į indą. Oksacikloheksadekan-2-onas, etanolis, propilenglikolis ir glicerolis buvo pasverti menzūroje su kamščiu. Visos sumaišymo stadijos buvo atliekamos maždaug 22 °C temperatūroje. Norint išvengti garavimo, tarp kiekvienos komponentės pridėjimo stadijų ir maišymo metu ant indo viršaus buvo uždedamas tefloninis kamštis.

Aštuoniasdešimt gramų kieto oksacikloheksadekan-2-ono buvo šildoma 40-50 °C temperatūros vandens vonioje tol, kol išsilydė, ir supilama į indą. Tada į indą dalimis pridedama 400 gramų etanolio, vis perplaunant menzūrą, kurioje buvo oksacikloheksadekan-2-onas. Po to į indą pridedama 50 gramų propilenglikolio ir 50 gramų glicerolio minėta tvarka vienas po kito, ir gautas mišinys švelniai maišomas elektriniu maišikliu, kol kietos medžiagos pradeda laisvai judėti. Tada į indą pridedama 10 g testosterono miltelių, ir gautas mišinys maišomas tol, kol pilnai ištirpsta testosteronas. Po to į indą pridedama 5 gramai polietilenglikolio ir gautas mišinys maišomas tol, kol pilnai ištirpsta polietilenglikolis. Tada į indą pridedama 3 gramai akrilo rūgšties/alkilmetakrilato kopolimero ir atskirai 15 gramų karboksipolimetileno minėta tvarka ir gautas mišinys maišomas maždaug vieną valandą ir dvidešimt minučių. Po to į indą pridedama 336 gramai etanolio, pakartotinai perplaunant anksčiau naudotas užkemšamas menzūras. Maišant indo turinį, vienoje iš anksčiau naudotų menzūrų atsveriami ir sumaišomi 50 gramų vandens ir 1 gramas kristalinio tris-amino, purtoma kol ištirpsta ir lėtai per 20 minučių sulašinama į indo vidurį netoli maišiklio vienkartinė polietilenine

pipete. Gautas mišinys toliau maišomas maždaug 18 valandų. Aukščiau aprašyta sudėjimo tvarka nėra lemiamą. Gaunamas bespalvis, skaidrus ar pusškaidris gelis, turintis 3500 cps klampumą (išmatuotas standartinėmis matavimo sąlygomis) ir panašų į muskuso kvapą. Šį gelį galima išspausti iš tūbelės arba paketėlio ir galima dalinti dozuojuama pompa.

2 pavyzdys

Toliau duodamame pavyzdyje aprašomas kompozicijos, kuri gali būti naudojama kaip vietinis gelis dihidrotestosteronui (DHT) pateikti ir kuri yra kompozicija šiam išradimui pailiuoti, pagaminimas. Kompoziciją sudarančių ingredientų koncentracijos yra duotos procentais nuo visos kompozicijos masės.

	masės %
Dihidrotestosteronas (Diosynth)	1,0
Oksacikloheksadekan-2-onas – stiprintojas	1,0
Propilenglikolis (USP) – papildomas stiprintojas	5,0
Karboksipolimetilenas (BFGoodrich; parduodamas kaip Carbopol 980®) – tirštiklis	1,0
Akrilo rūgšties/alkilmetakrilato kopolimeras (BFGoodrich; parduodamas kaip Pemulen-TR1) – tirštiklis	0,5
Etanolis (200 stiprumo, USP – tirpiklis	74,0
Glicerolis (USP) – papildomas tirpiklis, minkštiklis, drėkinimo agentas ir baltymų stabilizatorius	5,0
Polietilenglikolis 400 (NF) – kristalizacijos inhibitorius	0,25
Kristalinis tris-aminas – neutralizacijos agentas	0,08
Vanduo (sterilus, irigacijai, USP)	16,17

Buvo pagaminta aukščiau minėtus ingredientus turinčios kompozicijos 400 gramų partija. Visi ingredientai buvo pasverti dviejų skaičių po kablelio tikslumu ir tada sudėti į indą. Oksacikloheksadekan-2-onas, etanolis, propilenglikolis ir glicerolis buvo pasverti menzūroje su kamščiu. Visos sumaišymo stadijos buvo atliekamos kambario temperatūroje. Norint išvengti

garavimo, tarp kiekvienos komponentės pridėjimo stadijų ir maišymo metu ant indo viršaus buvo uždedamas tefloninis kamštis.

Į indą įdedami 4 gramai kieto oksacikloheksadekan-2-ono. Tada į indą dalimis dedamas etanolis, pakartotinai perplaunant menzūrą, kurioje buvo oksacikloheksadekan-2-onas. Po to į indą pridinama 20 gramų propilenglikolio ir 4 gramai glicerolio minėta tvarka vienas po kito, ir gautas mišinys švelniai maišomas elektriniu maišikliu, kol kietos medžiagos pradeda laisvai judėti. Tada į indą pridinama 4 gramai DHT, ir gautas mišinys maišomas tol, kol pilnai ištirpsta šis testosteronas. Po to į indą pridinama 1 gramas polietilenglikolio, ir gautas mišinys maišomas tol, kol pilnai ištirpsta polietilenglikolis. Tada į indą pridinama 2 gramai akrilo rūgšties/alkilmetakrilato kopolimero ir atskirai 4 gramai karboksipolimetileno minėta tvarka ir po to gautas mišinys maišomas maždaug vieną valandą ir dvidešimt minučių. Tada į indą pridamas likęs etanolis (gaminant šį gelį buvo naudojama iš viso 296 gramai etanolio), pakartotinai perplaunant anksčiau naudotas užkemšamas menzūras. Maišant indo turinį, vienoje iš anksčiau naudotų menzūrų atsveriami ir sumaišoma 64,68 gramų vandens ir 0,32 gramo kristalinio tris-amino, purtoma kol ištirpsta. Aukščiau aprašyta sudėjimo tvarka nėra lemiamą.

3 pavyzdys

Toliau duodamame pavyzdyje aprašomas kompozicijos, kuri gali būti naudojama kaip vietinis gelis dihidrotestosteronui (DHT) pateikti ir kuri yra kompozicija šiam išradimui pailiuoti, pagaminimas. Kompoziciją sudarančių ingredientų koncentracijos yra duotos procentais nuo visos kompozicijos masės. Ši kompozicija yra panaši į 2 pavyzdyje aprašytą kompoziciją, išskyrus tai, kad buvo naudota šiek tiek mažesnis kiekis etanolio ir šiek tiek didesnis kiekis glicerolio, polietilenglikolio 400 ir vandens.

	masės %
Dihidrotestosteronas (Diosynth)	1,0
Oksacikloheksadekan-2-onas – stiprintojas	1,0
Propilenglikolis (USP) – papildomas stiprintojas	5,0

Karboksipolimetilenas (BFGoodrich; parduodamas kaip Carbopol 980®) – tirštiklis	1,0
Akrilo rūgšties/alkilmetakrilato kopolimeras (BFGoodrich; parduodamas kaip Pemulen-TR1) – tirštiklis	0,5
Etanolis (200 stiprumo, USP – tirpiklis	69,6
Glicerolis (USP) – papildomas tirpiklis, minkštiklis, drėkinimo agentas ir baltymų stabilizatorius	5,0
Polietilenglikolis 400 (NF) – kristalizacijos inhibitorius	0,5
Kristalinis tris-aminas – neutralizacijos agentas	0,08
Vanduo (sterilus, irigacijai, USP)	16,32

Buvo pagaminta aukščiau minėtus ingredientus turinčios kompozicijos 400 gramų partija. Visi ingredientai buvo pasverti dviejų skaičių po kablelio tikslumu ir sudėti į indą. Oksacikloheksadekan-2-onas, etanolis, propilenglikolis ir glicerolis buvo pasverti menzūroje su kamščiu. Visos sumaišymo stadijos buvo atliekamos kambario temperatūroje. Norint išvengti garavimo, tarp kiekvienos komponentės pridėjimo stadijų ir maišymo metu ant indo viršaus buvo uždedamas tefloninis kamštis.

Į indą įdedami 4 gramai kieto oksacikloheksadekan-2-ono. Tada į indą dalimis dedamas etanolis, pakartotinai perplaunant menzūrą, kurioje buvo oksacikloheksadekan-2-onas. Po to į indą pridedama 20 gramų propilenglikolio ir 20 gramai glicerolio minėta tvarka vienas po kito, ir gautas mišinys švelniai maišomas elektriniu maišikliu, kol kietos medžiagos pradeda laisvai judėti. Tada į indą pridedama 4 gramai DHT, ir gautas mišinys maišomas tol, kol pilnai ištirpsta šis testosteronas. Po to į indą pridedama 2 gramai polietilenglikolio, ir gautas mišinys maišomas tol, kol pilnai ištirpsta polietilenglikolis. Po to į indą pridedama 2 gramai akrilo rūgšties/alkilmetakrilato kopolimero ir atskirai 4 gramai karboksipolimetileno minėta tvarka ir gautas mišinys maišomas maždaug vieną valandą ir dvidešimt minučių. Tada į indą pridedamas likęs etanolis (gaminant šį gelį buvo naudojama iš viso 278,4 gramai etanolio), pakartotinai perplaunant anksčiau naudotas užkemšamas menzūras. Maišant indo turinį, vienoje iš anksčiau naudotų menzūrų atsveriami ir sumaišoma 65,28 gramų vandens ir 0,32 gramo kristalinio tris-amino, purtoma kol ištirpsta. Aukščiau aprašyta sudėjimo tvarka nėra lemiamą.

Palyginamasis C-1 pavyzdys

Toliau yra duodama AndroGel® – vietinio 1 % testosterono gelio – kompozicija: testosteronas USP (testosteronas sudaro 1 % nuo kompozicijos masės), izopropilo miristatas, karboksivinilpolimeras, natrio hidroksidas, grynintas vanduo ir etanolis (etanolis sudaro 67,0 % nuo kompozicijos masės).

Toliau yra duodamas AndroGel® kompozicijos (čia ir toliau “C-1 kompozicija”) ir šio išradimo kompozicijos (čia ir toliau “Nr.1 kompozicija”) palyginamojo naudojimo aprašymas. Nr.1 kompozicijos receptūra yra aprašyta 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad neutralizacijos agentu yra naudojamas trometaminas, o ne tris-aminas. Kadangi Nr.1 kompozicijai paruošti buvo naudojama didelės apimties gamyba, buvo padaryti atitinkami procesų ir įrangos pakeitimai. Tokie atitinkami pakeitimai yra žinomi šios srities specialistams ir juos sudaro ingredientų sudėjimo tvarka ir maišymo laikai. Be to, gamybos procese buvo pridėtas etanolio perteklius, kad būtų kompensuojamas jo nugaravimas, kuris atsiranda naudojant didesnę įrangą.

Šiam tyrimui buvo atrinkta iš viso 180 pacientų. Gydymui atrinkti 29 hipogonitalizmą turintys vyriškos lyties pacientai (25 kaukaziečiai, 2 azijiečiai, 1 juodaodis ir 1 iš Lotynų Amerikos). Šių pacientų amžiaus vidurkis buvo 61,2 ($\pm 8,9$) metai, ūgio vidurkis buvo 70,2 ($\pm 2,70$) colio ir vidutinis kūno masės rodiklis buvo 27,1 ($\pm 3,1$). Devyni pacientai turėjo mažesnę nei 250 ng/dl 0800h (± 30 min) testosterono koncentraciją kraujo serume. Dešimt pacientų turėjo tarp 250 ir 300 ng/dl 0900h (± 30 min) testosterono koncentraciją kraujo serume. Išskyrus vyrišką genitalizmą, bendrai paėmus, pacientai buvo geros sveikatos, ką rodė ligos istorijos, fizinis apžiūrėjimas, klinikiniai laboratoriniai tyrimai ir elektrokardiograma, gauta 3 savaitių laikotarpyje prieš pradedant vartoti vaistą. Tyrimas buvo atliktas Orlando klinikinių tyrimų centre, Florida, JAV.

Šis tyrimas buvo vykdomas kaip atsitiktinio parinkimo, atviro žymėjimo, dvipusio pilno perėjimo į kitą rūšį tyrimas. Kiekvienas pacientas gavo vieną Nr.1 kompozicijos 5 g dozę ir vieną C-1 kompozicijos 5 g dozę, atskiriant jas

septynių dienų laikotarpiu vieną nuo kitos, uždedant jas ant skirtingų kūno vietų (dešinysis/kairysis petys). Kompozicijas uždėjo pacientas savo rankomis ant sveikos, švarios ir sausos peties odos ir įtrynė iki sausumo. Kiekvienoje dozėje buvo 50 mg testosterono. Maždaug 10 ml pilno kraujo mėginiai buvo paimti prieš dozės įvedimą ir praėjus 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 24 ir 48 valandoms po dozės įvedimo. Kiekvieno dozės vartojimo metu pacientai buvo apgyvendinti ir stebimi pradedant nuo maždaug 12 valandų prieš dozės įvedimą iki maždaug 24 valandų po to, kai buvo baigtas kraujo ėmimas. 48-val. kraujas buvo paimtas kitą dieną.

Serumas iš paimtų kraujo mėginių buvo atskirtas centrifuguojant kraujo mėginius, esant 1500xg, 10 min. 18 °C temperatūroje. Gauti serumai buvo supilti į plastikinius mėgintuvėlius, tuoj pat užšaldyti ir laikomi -20 °C (± 3 °C) temperatūroje iki testavimo. Bendrojo testosterono (T) testas buvo atliktas naudojant Coat-a-Count[®] bendro testosterono nustatymo rinkinį, gaminamą Diagnostics Product Corporation. Laisvojo testosterono (FT) testas buvo atliktas naudojant Coat-a-Count[®] laisvojo testosterono nustatymo rinkinį, gaminamą Diagnostics Product Corporation. Dihidrotesterono (DHT) testas buvo atliktas naudojant ActiveTM dihidrotesterono nustatymo rinkinį, gaminamą Diagnostics Systems Laboratories. Visi testai buvo atlikti ICON laboratorijose, Niujorkas, JAV.

Buvo išmatuotos T, FT ir DHT koncentracijos serume ir nustatytos jų maksimalios koncentracijos, pasiektos per 48 val. laikotarpį (C_{max}). Buvo nubraižytos T, FT ir DHT koncentracijų (nekoreguotų pagal bazinę liniją) priklausomybės nuo laiko kreivės (fig.1 parodyta T priklausomybės kreivė). Buvo išmatuotos T, FT ir DHT ploto po jų koncentracijos serume priklausomybės nuo laiko kreivės nuo 0 iki 24 valandų reikšmės (AUC_{0-24}), naudojant linijinę trapecijos taisyklę. Pagal bazinę liniją pakoreguoti rezultatai susumuoti toliau duodamose 1-3 lentelėse.

1 lentelė

Pagal bazinę liniją pakoreguotas bendrasis testosteronas $C_{\max}$ vidurkis (standartinis nukrypimas) ir AUC_{0-24}

<u>Kompozicija</u>	<u>$C_{\max}$ (ng/dl)</u>	<u>AUC_{0-24} (ng.h/dl)</u>
Nr.1	480 ($\pm 70,3$)	5864,5 ($\pm 77,9$)
C-1	368 ($\pm 60,9$)	4499,1 ($\pm 77,9$)

2 lentelė

Pagal bazinę liniją pakoreguotas laisvasis testosteronas $C_{\max}$ vidurkis (standartinis nukrypimas) ir AUC_{0-24}

<u>Kompozicija</u>	<u>$C_{\max}$ (ng/dl)</u>	<u>AUC_{0-24} (ng.h/dl)</u>
Nr.1	20,08 ($\pm 77,8$)	240,7 ($\pm 75,4$)
C-1	14,55 ($\pm 69,8$)	164,2 ($\pm 90,0$)

3 lentelė

Pagal bazinę liniją pakoreguotas dihidrotestosteronas Vidurinis (intervalas) $C_{\max}$ ir AUC_{0-24}^{**}

<u>Kompozicija</u>	<u>$C_{\max}$ (pg/dl)</u>	<u>AUC_{0-24} (pg.h/dl)*</u>
Nr.1	321 (nuo 23 iki 964)	4891,0 (nuo 257,5 iki 15259,1)
C-1	313 (nuo 16 iki 1038)	4091,7 (nuo 225,0 iki 16034,5)

* Vienas pacientas buvo neįtrauktas į AUC_{0-24} skaičiavimus, nes neužteko mėginio tūrio antrajame periode.

** Normalizavimo prielaidos netenkino ANOVA modelio. Todėl buvo atlikta neparametrinė analizė.

Aukščiau 1-3 lentelėse duotos reikšmės buvo įvertintos naudojant WinNonlin farmakokinetinę kompiuterinę programą. Aukščiau duotos $C_{\max}$ ir AUC_{0-24} reikšmės yra pakoreguotos pagal bazinę liniją, kur bazinė linija yra koncentracija prieš dozės įvedimą. $C_{\max}$ koregavimas buvo atliekamas atimant koncentraciją prieš dozės įvedimą iš išmatuotos koncentracijos. Buvo gauta keletas neigiamų reikšmių. Šios reikšmės buvo priimtos už nulį, jeigu jos nebuvo stebėtos paskutiniame laiko taške; pastaruoju atveju farmakokinetiniams tikslams jos buvo ignoruojamos. AUC_{0-24} atveju koregavimas buvo atliekamas atimant testosterono koncentraciją paciento

kraujo serume prieš dozės įvedimą iš jo išmatuotos koncentracijos kiekviename mėginio paėmimo laiko taške 24 valandų laikotarpyje (priimama, kad hipogonitalizmą turinčių pacientų testosterono koncentracija 24 valandų laikotarpyje smarkiai nesikeičia).

T tyrime koreguotas pagal bazinę liniją C_{max} vidurkis po Nr.1 kompozicijos įvedimo buvo maždaug 30 % didesnis už koreguotą pagal bazinę liniją C_{max} vidurkį po C-1 įvedimo. FT tyrime koreguotas pagal bazinę liniją C_{max} vidurkis po Nr.1 kompozicijos įvedimo buvo maždaug 38 % didesnis už koreguotą pagal bazinę liniją C_{max} vidurkį po C-1 įvedimo. DHT tyrime koreguotas pagal bazinę liniją vidurinis C_{max} po Nr.1 kompozicijos įvedimo buvo maždaug 2,5 % didesnis už koreguotą pagal bazinę liniją vidurinį C_{max} po C-1 įvedimo.

T tyrime AUC_{0-24} vidurkis po Nr.1 kompozicijos įvedimo buvo maždaug 30 % didesnis už AUC_{0-24} vidurkį po C-1 įvedimo. FT tyrime AUC_{0-24} vidurkis po Nr.1 kompozicijos įvedimo buvo maždaug 45 % didesnis AUC_{0-24} vidurkį po C-1 įvedimo. DHT tyrime AUC_{0-24} vidurkis po Nr.1 kompozicijos įvedimo buvo maždaug 20 % didesnis už AUC_{0-24} vidurkį po C-1 įvedimo.

Kaip galima matyti iš fig.1, normalios suaugusių vyrų bendrojo testosterono (T) koncentracijos (nuo 300 ng/dl iki 100 ng/dl) yra palaikomos tam tikrą laiko tarpą po Nr.1 kompozicijos vienos 5 g dozės įvedimo.

Naudojant Nr.1 ir C-1 kompozicijas, 48 valandų laikotarpyje po panaudojimo buvo stebėti trys koncentracijos maksimumai. Šie maksimumai buvo maždaug praėjus 3-4 valandoms po panaudojimo, 8-10 valandų po panaudojimo ir 18-24 valandoms po panaudojimo (žr. fig.1).

Palyginamasis C-2 pavyzdys

Toliau yra duodama kompozicija, kuri yra naudojama Androderm[®] pleistre – transderminiame pleistre, naudojamame testosteronui pateikti: testosteronas USP; alkoholis USP; glicerolis USP; glicerolio monooleatas; metillauratas; grynintas vanduo USP ir akrilo rūgšties kopolimeras.

Androderm[®] pleistras turi šešias sudedamąsias dalis. Einant iš išorės link prie odos pridedamo paviršiaus, sistema susideda iš: (A) metalizuoto poliesterio/Surlyn[®] (etileno-metakrilo rūgšties kopolimero/etilenvinilacetatinės

atvirkščiojoje pusėje esančios plėvelės su alkoholiui atspariais dažais); (B) talpos, kurioje yra aukščiau minėta kompozicija; (C) laidžios polietileninės mikroporėtos membranos ir (D) išorinio akrilinio lipalo sluoksnio, juosiančio sistemos centrinį veikliojo vaisto padavimo plotą. Prieš atidarant sistemą ir uždedant ant odos, centrinis sistemos padavimo paviršius buvo užklijuotas nulupamu sluoksnuiotu skrituliu, sudarytu iš penkiasluoksnio laminato, susidedančio iš poliesterio, poliesteruretaninių klijų, aliuminio folgos, poliesteruretaninių klijų ir polietileno. Skritulys buvo prilipintas ir nuimamas su atskyrimo įklotu (silikonu padengta poliesterio plėvele), kuris buvo nuimamas prieš naudojant sistemą.

Toliau duodamas 1 pavyzdžio ("Nr.1 kompozicija") ir C-2 (čia ir toliau "C-2 kompozicija") kompozicijų naudojimo palyginimo aprašymas.

Keturiasdešimt trijuose JAV centruose buvo gydoma 430 vyriškos lyties pacientų nuo 20 iki 80 metų amžiaus. Pacientai turėjo hipogenitalizmą, atrinkimo metu pacientų rytinė bendrojo testosterono (T) koncentracija buvo mažesnė arba lygi 10,4 nmol/l (išmatuota centrinėje laboratorijoje) ir vieną arba daugiau žemo testosterono kiekio simptomų (pvz., nuovargį, sumažintą raumenų masę, sumažintą geidulingumą ir sumažintą lytinį aktyvumą). Išskyrus vyrišką hipogenitalizmą, pacientai iš esmės buvo sveiki. Į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, jeigu jie turėjo kokią nors bendrą odos suerzinimą arba ligą, kuri galėtų trukdyti androgeno absorbcijai, jeigu jie gavo kokią nors estrogeno terapiją, luteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono antagonistą arba žmogaus augimo hormono terapiją, arba piknaudžiavo vaistais 12 mėnesių laikotarpyje. Taip pat buvo neįtraukti pacientai, kurie 30 dienų laikotarpyje naudojo arba Viagra®, arba buvo gydomi testosteronu arba anaboliniais papildais 6 savaitių laikotarpyje prieš tyrimą. Pacientų charakteristikos, padalinus juos į tyrimo grupes (aprašyta žemiau), yra susumuotos toliau duodamoje 4 lentelėje. 4 lentelėje pateiktos kompozicijos, pažymėtos "Nr.1", "C-2" ir "placebo" buvo duodamos tyrimo grupių pacientams taip, kaip išaiškinta aptarime, kuris eina po 4 lentelės.

4 lentelė

Pacientų charakteristikos

	Nr.1 grupės		C-2 grupė	placebo grupė	Iš viso
	5 g/per dieną	10 g/per dieną			
Demografija					
Pacientų skaičius	99	106	102	99	406
Amžius (metais)	58,1±9,7	56,8±10,6	60,5±9,7	56,8±10,8	58,0±10,3
Aukštis (cm)	178±6	178±8	178±6	180±7	179±7
Svoris (kg)	95,7±13,4	95,7±14,4	95,1±13,5	98,5±15,6	96,2±14,2
KMI*	30,0±3,7	29,9±3,3	29,9±3,8	30,3±3,8	30,0±3,6
Testosteronas (nmol/l) [†]	8,1±2,0	8,1±2,2	8,3±2,4	7,9±2,8	8,1±2,3
Vyrų hipogenitalizmo priežastis					
Pirminė (n)	8	7	4	3	22
Antrinė (n)	91	98	98	95	38,2
Amžius (%)	70,7	58,1	66,7	61,2	64,1
Normogonadotropinė (%)	19,2	30,5	26,5	31,6	27,0

Demografinės reikšmės yra išreikštos vidurkiu±vienas standartinis nukrypimas

n = pacientų skaičius

*BMI = kūno masės rodiklis

†Testosteronas = 8 val prieš pietus esanti koncentracija serume atrinkimo testo metu

Šimtas šeši pacientai gavo 10 g/per dieną Nr.1 kompozicijos, esančios dviejuose 5 g/dienai paketuose (čia ir toliau "10 g/dienai Nr.1 grupė"); 99 pacientai gavo 5 g/dienai Nr.1 kompozicijos, esančios viename 5 g/dienai pakete, ir 5 g/dienai placebo gelio, esančio kitame 5 g/dienai pakete (čia ir toliau "5 g/per dieną Nr.1 grupė"); 102 pacientai buvo gydomi naudojant du Androderm[®] pleistrus per dieną, kiekviename pleistre buvo C-2 kompozicijos su 12,2 mg testosterono ir kiekvienas iš jų pateikė maždaug 2,5 mg/per dieną testosterono, gaunant maždaug 5,0 mg/per dieną bendrą dozę (čia ir toliau "C-2 grupė"); ir 99 pacientai gavo 10 g/dienai aukščiau minėto placebo gelio, esančio dviejuose 5 g/dienai paketuose (čia ir toliau "placebo grupė"). Placebo gelis buvo modeliuojamas pagal Nr.1 kompozicijos gelį, išskyrus tai, kad jame nebuvo testosterono ir buvo pridėta papildomai etanolio. Tyrimas buvo dvigubai aklas Nr.1 grupėse ir placebo grupėje ir atviro žymėjimo – C-2 grupėje.

Visi tiriamieji vaistai buvo uždedami iš ryto, o pakartotiniai uždėjimai vyko tuo pačiu dienos metu per visą tyrimo laikotarpį. Kiekvienas pacientas Nr.1 grupėse ir placebo grupėje užsidėjo dviejų paketų turinį per dieną – vieno paketo turinį užsidėjo ant vieno peties odos, o antrojo – ant antrojo peties odos. Pacientai, paskirti C-2 kompoziciją turintiems pleistrams gauti, užsidėjo

du lipnius pleistrus per dieną. Uždėjimo vietos buvo nugaros, pilvo, viršutinės rankų dalies ir šlaunų sveika oda. Plestrai buvo laikomi 24 valandas ir tada pakeičiami kiekvieną rytą maždaug tuo pačiu metu.

Keturiasdešimt keturi procentai pacientų, iš pradžių skirtų gauti 5 g/per dieną Nr.1 kompozicijos, 30-tą dieną turėjo vidutinę bendrojo testosterono koncentraciją (C_{vid}) mažesnę už 10,4 nmol/l (300 ng/dl) ir todėl dozė buvo nutitruota 60-tą dieną iki 10 g/per dieną minėtos kompozicijos. Keturi procentai pacientų, iš pradžių skirtų gauti 10 g/per dieną Nr.1 kompozicijos, 30-tą dieną turėjo C_{vid} , didesnę už 34,7 nmol/l (1000 ng/dl) ir todėl dozė buvo nutitruota 60-tą dieną iki 5 g/per dieną minėtos kompozicijos.

Devyniasdešimt procentų Nr.1 grupių pacientų, 92 % placebo grupės pacientų ir 75 % C-2 grupės pacientų baigė 90 dienų tyrimą. Svarbiausia priežastis, kodėl didesnis kiekis nutraukė gydymą C-2 grupėje, buvo šalutiniai poveikiai (17 %), kurių dauguma buvo susiję su odos erzinimu pleistro vietoje. Tyrimo protokolo laikėsi 94,9 % pacientų placebo grupėje, 95,5 % C-2 grupėje ir 97,1 % Nr.1 grupėje. Devyniasdešimt trys procentai pacientų turėjo 80 % arba didesnę sutikimą.

Bendrojo testosterono (T), laisvojo testosterono (FT) ir dihidrotestosterono (DHT) koncentracijų kraujo serume 24-valandų bazinė linija buvo matuojama pacientams, naudojant mėginius, paimtus 24 valandų laikotarpyje 0, 2, 4, 8, 12 ir 24 valandos betarpiškai prieš tiriamojo vaisto pirmąją dozę. Trisdešimtą ir 90-tą dieną pacientams buvo nustatomas T, FT ir DHT koncentracijų kraujo serume 24-valandų vaizdas, naudojant duomenis gautus iš serumo mėginių, paimtų prieš dozę ir praėjus 2, 4, 8, 12 ir 24 valandoms po vaisto įvedimo. Buvo išmatuota vidutinė bendrojo testosterono koncentracija per 24 valandų laikotarpį (C_{vid}), minimali testosterono koncentracija per 24 valandų laikotarpį (C_{min}) ir maksimali testosterono koncentracija per 24 valandų laikotarpį (C_{max}). Rezultatai susumuoti 5 ir 6 lentelėse.

T tyrimas buvo atliktas naudojant Coat-a-Count® bendro testosterono tyrimo rinkinį, pagamintą Diagnostics Products korporacijos. FT tyrimas buvo atliktas naudojant Coat-a-Count® laisvojo testosterono tyrimo rinkinį, pagamintą Diagnostics Products korporacijos. DHT tyrimas buvo atliktas

naudojant Active™ dihidrotestosterono rinkinį, pagamintą Diagnostics Systems laboratorijų.

Toliau duodama 5 lentelė rodo bendrojo testosterono (T) koncentracijas aukščiau minėtose grupėse prieš gydymą (bazinė linija) ir 30-tą ir 90-tą dieną.

5 lentelė

Testosterono farmakokinetika

		Nr.1 grupės		C-2 grupė	placebo grupė
		5 g/per dieną	10 g/per dieną		
30 diena					
C _{vid}	bazinė linija	8,6±2,8	7,8±2,8	8,2±2,8	7,5±2,8
	tikra reikšmė	12,7±6,5	21,3±9,9***	12,7±4,2	7,5±2,8
C _{min}	bazinė linija	6,8±2,4	6,2±2,6	6,7±2,3	5,9±2,3
	tikra reikšmė	7,7±4,4*	13,6±6,5***	6,2±2,9	5,7±2,2
C _{max}	bazinė linija	10,7±3,6	9,9±3,2	10,2±3,7	9,5±3,6
	tikra reikšmė	18,8±12,9*	31,2±19,8***	18,8±6,9	9,4±3,8
90 diena					
C _{vid}	bazinė linija	9,2±3,4	7,7±2,4	8,3±2,8	7,6±2,8
	tikra reikšmė	13,8±8,1	17,1±8,2***	11,9±4,6	7,3±2,7
C _{min}	bazinė linija	7,4±2,8	6,1±2,3	6,7±2,1	6,0±2,4
	tikra reikšmė	8,7±3,9***	10,9±6,0***	5,7±2,8	5,9±2,4
C _{max}	bazinė linija	11,3±4,1	9,8±2,9	10,3±3,7	9,5±3,6
	tikra reikšmė	19,5±12,2	24,4±13,8***	18,5±8,2	9,1±3,5

Reikšmės yra išreikštos kaip vidurkis ± vienas standartinis nukrypimas

Pokyčio nuo bazinės linijos reikšmingumas lyginant su C-2 grupe *p<0,05, ***p<0,001.

Bendrojo testosterono (T) prie bazinės linijos C_{vid} visoms grupėms buvo žemesnis už normalų suaugusių vyrų reikšmių intervalą (nuo 10,4 iki 34,7 nmol/l). Trisdešimtą dieną vidutinis C_{vid} 5 g/per dieną Nr.1 grupėje padidėjo maždaug 50 % virš bazinės linijos ir panašus padidėjimas buvo matomas C-2 grupėje, o vidutinis C_{vid} 10 g/per dieną Nr.1 grupėje padidėjo maždaug 173 % virš bazinės linijos (reikšmingas skirtumas (P<0,001) lyginant su C-2 grupe). Placebo grupėje C_{vid} nepakito. Bendrojo testosterono reikšmių svyravimų laipsnis dienos bėgyje $[(C_{max}-C_{min})/C_{vid}]$ buvo daug mažesnis abiejose No.1 grupėse, lyginant su C-2 grupe. Vidutinis C_{min} buvo

žymiai padidintas abiejose Nr.1 grupėse, tuo tarpu kai $C_{\min}$ C-2 grupėje mažėjo. Devyniasdešimtą dieną buvo stebimi panašūs rezultatai visose gydymo grupėse. Maždaug 75 % pacientų 5 g/per dieną Nr.1 grupėje ir 80 % pacientų 10 g/per dieną Nr.1 grupėje turėjo didesnes nei 10,4 nmol/l C_{vid} reikšmes. Priešingai, didesnes nei 10,4 nmol/l C_{vid} reikšmes turėjo 57 % pacientų C-2 grupėje ir 10 % pacientų placebo grupėje. Vidutinis $C_{\min}$ buvo žymiai padidintas abiejose Nr.1 grupėse, tuo tarpu kai $C_{\min}$ C-2 grupėje mažėjo.

Žemiau duotoje 6 lentelėje parodyta aukščiau minėtų grupių dihidrotestosterono koncentracija serume, išmatuota prieš gydymą (bazinė linija) ir 30-tą ir 90-tą dienomis.

6 lentelė

Dihidrotestosterono farmakokinetika

Dihidrotestosteronas (nmol/l): 30 ir 90 dienų vidurkis

		Nr.1 grupės		C-2 grupė	placebo grupė
		5 g/per dieną	10 g/per dieną		
30 diena					
C_{vid}	bazinė linija	0,4±0,2	0,4±0,2	0,4±0,2	0,3±0,2
	tikra reikšmė	1,2±0,7***	1,9±1,0***	0,6±0,3	0,4±0,2
$C_{\min}$	bazinė linija	0,3±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,2±0,1
	tikra reikšmė	0,8±0,6***	1,4±0,9***	0,4±0,2	0,3±0,2
$C_{\max}$	bazinė linija	0,5±0,2	0,5±0,3	0,5±0,3	0,5±0,2
	tikra reikšmė	1,7±1,0***	2,6±1,4***	0,8±0,7	0,5±0,3
90 diena					
C_{vid}	bazinė linija	0,5±0,2	0,4±0,2	0,4±0,2	0,4±0,2
	tikra reikšmė	1,5±0,7***	1,8±0,9***	0,6±0,3	0,4±0,2
$C_{\min}$	bazinė linija	0,3±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1
	tikra reikšmė	1,0±0,6***	1,2±0,7***	0,3±0,2	0,3±0,2
$C_{\max}$	bazinė linija	0,6±0,2	0,5±0,2	0,5±0,2	0,5±0,2
	tikra reikšmė	2,0±0,9***	2,3±1,2***	0,8±0,4	0,5±0,3

Reikšmės yra išreikštos kaip vidurkis ± vienas standartinis nukrypimas

Pokyčio nuo bazinės linijos reikšmingumas lyginant su C-2 grupe ***p<0,001.

DHT prie bazinės linijos C_{vid} visoms grupėms buvo žemesnis už normalų suaugusių vyrų reikšmių intervalą (nuo 0,9 iki 2,6 nmol/l). Trisdešimtą

dieną vidutinis C_{vid} 5 g/per dieną Nr.1 grupėje ir 10 g/per dieną grupėje buvo atitinkamai daugiau nei 4 ir 7 kartus didesnis, nei pokyčiai, stebėti C-2 gydymo grupėje ($P < 0,001$ kiekvieno palyginimo atveju). Be to, C_{min} abiejose Nr.1 grupėse buvo padidintas iki žymiai didesnio laipsnio nei C_{min} C-2 grupėje ($P < 0,001$ kiekvieno palyginimo atveju).

Aukščiau minėtiems pacientams dieną prieš pirmosios vaisto tyrimo dozės dieną ir 90-tą dieną buvo matuojama bendra kūno masė (TBM), liesa kūno masė (LBM), riebalų masė (FB) ir procentinis riebalų kiekis (%F) naudojant dvigubos energijos Rentgeno spindulių absorbcimetriją (DXA) (rezultatai parodyti fig.2). Matavimai buvo kontroliuojami centre ir analizuojami Synarc, Inc. (Maynard, Massachusetts, JAV). Devyniasdešimtą dieną LBM 10 g/per dieną Nr.1 grupėje padidėjo didesniu laipsniu nei C-2 arba placebo grupėje ($P < 0,05$ kiekvieno palyginimo atveju), esant $1,5 \pm 4,5$, $1,7 \pm 2,6$, $0,9 \pm 1,8$ ir $0,6 \pm 1,8$ kg vidutiniams pokyčiams nuo bazinės linijos atitinkamai 5 g/per dieną Nr.1 grupėje, 10 g/per dieną Nr.1 grupėje, C-2 grupėje ir placebo grupėje. Išskyrus placebo grupę, visos grupės rodė FM sumažėjimą, kuris buvo reikšmingas, lyginant su placebo ($P < 0,01$). $0,8 \pm 2,4$, $0,8 \pm 2,0$, $0,4 \pm 1,8$ ir $0,1 \pm 1,5$ kg sumažėjimai buvo pažymėti atitinkamai 5 g/per dieną Nr.1 grupėje, 10 g/per dieną Nr.1 grupėje, C-2 grupėje ir placebo grupėje.

Su gydymu susijusių šalutinių poveikių apimtis buvo 29,1 %, 36,9 %, 62,7 % ir 40,4 % atitinkamai 5 g/per dieną Nr.1 grupėje, 10 g/per dieną Nr.1 grupėje, C-2 grupėje ir placebo grupėje. Gydymas Nr.1 grupėse ir placebo grupėje buvo palyginus gerai pernešamas per 90 dienų laikotarpį, tuo tarpu kai C-2 grupės pacientai patyrė iš esmės didesnę šalutinių poveikių dažnį. Šie dažniausiai sutinkami poveikiai buvo vaisto uždėjimo vietos eritema, uždėjimo vietos išbėrimas, uždėjimo vietos niežėjimas, uždėjimo vietos reakcijos ir uždėjimo vietos erzinimas.

Nei vienas iš Nr.1 grupių pacientų nenutraukė gydymo dėl odos reakcijos, tuo tarpu kai 15 % pacientų C-2 grupėje nutraukė gydymą dėl lokalių odos reakcijų.

Fig.3 pateiktas grafikas, iliustruojantis pacientų, turinčių teigiamus odos suerzinimo balus, pasiskirstymo dažnį. Vertinimo sistema buvo paremta penkių taškų kategorijos serija nuo 0 (nėra eritemos) iki 4 (intensyvi eritema

su edema ir pūslelėmis/išėdimu). Kaip galima matyti iš fig.3, tokie atvejai buvo daugiausia C-2 grupėje ir tik keletas silpnų reakcijų buvo Nr.1 ir placebo grupėse. Be to, ši figūra iliustruoja, kad C-2 turintys pleistrai kai kuriuos pacientus veikė erzinančiai, kurie rodė klasikinius kontaktinio dermatito ženklus, ir kad Nr.1 grupė nepatyrė didesnio odos erzinimo nei placebo grupė.

Išradimo apibrėžtis

1. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima: (A) androgeną; (B) Hsieh stiprinančią medžiagą ir (C) tirštinantį agentą.

2. Vienetinės dozės vaisto forma, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji veiksmingai pateikia testosteroną transderminiu būdu į vyriškos lyties paciento kraują taip, kad pacientui panaudojus vieną vienetinę dozę, cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug 100 iki maždaug 35000 ng.h/dl didesnis nei cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, kuris galėtų būti pasiektas per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė; šioje vienetinėje dozėje yra iki maždaug 1 masės % testosterono, nuo maždaug 0,01 iki maždaug 25 masės % Hsieh stiprinančios medžiagos ir nuo maždaug 0,1 iki maždaug 10 masės % tirštinančio agento, kur minėto testosterono kiekis minėtoje vienetinėje dozėje yra nuo maždaug 1 iki maždaug 300 mg.

3. Vienetinės dozės vaisto forma, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji veiksmingai pateikia testosteroną transderminiu būdu į moteriškos lyties pacientės kraują taip, kad pacientei panaudojus vieną vienetinę dozę, cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) pacientės kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug 0,10 iki maždaug 11700 ng.h/dl didesnis nei cirkuliuojančio testosterono kiekis (AUC_{0-24}) pacientės kraujo serume, kuris galėtų būti pasiektas per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė; šioje vienetinėje dozėje yra iki maždaug 1 masės % testosterono, nuo maždaug 0,01 iki maždaug 25 masės % Hsieh stiprinančios medžiagos ir nuo maždaug 0,1 iki maždaug 10 masės % tirštinančio agento, kur minėto testosterono kiekis minėtoje vienetinėje dozėje yra nuo maždaug 0,01 iki maždaug 100 mg.

4. Vienetinės dozės vaisto forma, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji veiksmingai pateikia dihidrotestosteroną transderminiu būdu į vyriškos lyties paciento kraują taip, kad pacientui panaudojus vieną vienetinę dozę, cirkuliuojančio dihidrotestosterono kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug

11625 iki maždaug 465000 pg.h/dl didesnis nei cirkuliuojančio dihidrotestosterono kiekis (AUC_{0-24}) paciento kraujo serume, kuris galėtų būti pasiektas per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė; šioje vienetinėje dozėje yra iki maždaug 1 masės % dihidrotestosterono, nuo maždaug 0,01 iki maždaug 25 masės % Hsieh stiprinančios medžiagos ir nuo maždaug 0,1 iki maždaug 10 masės % tirštinančio agento, kur minėto dihidrotestosterono kiekis minėtoje vienetinėje dozėje yra nuo maždaug 5 iki maždaug 200 mg.

5. Vienetinės dozės vaisto forma, *b e s i s k i r i a n t i* tuo, kad ji veiksmingai pateikia dihidrotestosteroną transderminiu būdu į moteriškos lyties pacientės kraują taip, kad pacientei panaudojus vieną vienetinę dozę, cirkuliuojančio dihidrotestosterono kiekis (AUC_{0-24}) pacientės kraujo serume, pasiekiamas per 24 valandų laikotarpį po panaudojimo, yra nuo maždaug 11,6 iki maždaug 232500 pg.h/dl didesnis nei vidutinė dihidrotestosterono koncentracija (AUC_{0-24}) pacientės kraujo serume, kuri galėtų būti pasiekta per tą patį 24 valandų laikotarpį, jeigu nebūtų įvesta tokia dozė; šioje vienetinėje dozėje yra iki maždaug 1 masės % dihidrotestosterono, nuo maždaug 0,01 iki maždaug 25 masės % Hsieh stiprinančios medžiagos ir nuo maždaug 0,1 iki maždaug 10 masės % tirštinančio agento, kur minėto dihidrotestosterono kiekis minėtoje vienetinėje dozėje yra nuo maždaug 0,005 iki maždaug 100 mg.

6. Kompozicija pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i* tuo, kad minėtas androgenas yra testosteronas.

7. Kompozicija pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i* tuo, kad minėtas androgenas yra dihidrotestosteronas.

8. Kompozicija pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i* tuo, kad minėtas androgenas yra testosterono esteris.

9. Kompozicija pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i* tuo, kad minėtas androgenas yra paprastas testosterono alkilo esteris.

10. Kompozicija pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i* tuo, kad minėtas androgenas yra cikloalifatinis testosterono esteris.

11. Kompozicija pagal 1 punktą, *b e s i s k i r i a n t i* tuo, kad minėtas androgenas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: testosterono

enantato, testosterono propionato, testosterono undekanoato ir testosterono heptilato.

12. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas androgenas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: testosterono cipionato, testosterono ciklopentilalkilo esterio ir testosterono cikloheksilalkilo esterio.

13. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėta stiprinanti medžiaga yra makrociklinė stiprinanti medžiaga.

14. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėta stiprinanti medžiaga yra ciklinis ketonas arba ciklinis esteris.

15. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėta stiprinanti medžiaga yra pentadekalaktonas.

16. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėta stiprinanti medžiaga yra oksacikloheksadekan-2-onas.

17. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas tirštinantis agentas duoda mažą suerzinimo laipsnį arba visai neerzina poveikio membranos.

18. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas tirštinantis agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: celiuliozinių tirštinančių agentų ir akrilinių tirštinančių agentų.

19. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas tirštinantis agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: celiuliozės, karboksimetil-celiuliozės, hidroksietil-celiuliozės ir hidroksipropilmetil-celiuliozės.

20. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas tirštinantis agentas yra akrilinis tirštiklis.

21. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas tirštinantis agentas yra karbomeras.

22. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas tirštinantis agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: karboksipolimetileno, karboksivinilinio polimero ir alkilakrilato.

23. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas tirštinantis agentas yra karboksipolimetilenas.

24. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra vietinio gelio formos.

25. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas tirštinantis agentas turi bioadhezinių savybių.

26. Kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima: (A) androgeną; (B) Hsieh stipinančią medžiagą, kuri yra ciklinis ketonas arba ciklinis esteris, ir (C) karbomera.

27. Kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji: (A) testosteroną; (B) oksacikloheksadekan-2-oną ir (C) karboksipolimetileno.

28. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra dar ir tirpiklio.

29. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra dar ir kristalizacijos inhibitoriaus.

30. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra dar ir neutralizacijos agento.

31. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra neutralizacijos agento, kuris yra trometaminas.

32. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra homogeninio vietinio gelio formos, kurio pH yra nuo maždaug 3 iki maždaug 9, o klampumas yra nuo maždaug 2800 cps iki maždaug 4600 cps, ir kuris apima: (A) nuo maždaug 0,01 iki maždaug 15 masės % testosterono, (B) nuo maždaug 1 iki maždaug 15 masės % oksacikloheksadekan-2-ono, (C) nuo maždaug 1 iki maždaug 6 masės % karboksipolimetileno ir akrilo rūgšties/metakrilato kopolimero kaip tirštinančio agento, (D) nuo maždaug 40 iki maždaug 98 masės % nešiklio, susidedančio iš etanolio ir vandens, ir (E) nuo maždaug 0,001 iki maždaug 5 masės % kristalizacijos inhibitoriaus.

33. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina taip pat ir nešiklis, kuriame minėtas androgenas ir/arba minėta stiprinanti medžiaga yra mišlūs viename skystyje ir mažiau mišlūs arba nemišlūs kitame skystyje.

34. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją taip pat įeina etanolis ir vanduo.

35. Kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš: (A) dihidrotestosterono, (B) Hsieh stiprinančios medžiagos ir (C) karbomero.

36. Kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima: (A) dihidrotestosteroną, (B) oksacikloheksadekan-2-oną ir (C) karbomera.

37. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtos kompozicijos klampumas yra nuo maždaug 2800 cps iki maždaug 4600 cps.

38. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima: (A) nuo maždaug 0,01 iki maždaug 15 masės % androgeno, (B) nuo maždaug 1 iki maždaug 15 masės % Hsieh stiprinančios medžiagos ir (C) nuo maždaug 1 iki maždaug 6 masės % tirštinančio agento.

39. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji duoda mažo laipsnio suerzinimą arba visai neerzina poveikio membranos.

40. Kompozicija pagal 1 punktą, apimanti androgeną, Hsieh stiprinančią medžiagą ir tirštinantį agentą, skirta paciento būsenų gydymui, apimančiam kompozicijos pagal 1 punktą tiekimo minėtam pacientui stadiją.

41. Kompozicija pagal 40 punktą, skirta paciento būsenų gydymui, apimančiam minėtosios kompozicijos panaudojimo vietiniu būdu stadiją.

42. Kompozicija pagal 40 ir 41 punktus, skirta paciento būsenų gydymui, apimančiam minėtosios kompozicijos laikymo stadiją ant paciento membranos laiko tarpą, kad jo pakaktų testosteronui pateikti į organizmą per minėtąją membraną.

43. Vienetinės dozės vaisto forma pagal 2 punktą, skirta paciento būsenų gydymui, apimančiam minėtosios vienetinės dozės vaisto formos panaudojimo uždėjimui ant paciento peties arba jo rankos viršutinės dalies, stadiją.

44. Vienetinės dozės vaisto forma pagal 2 punktą, skirta paciento būsenų gydymui, apimančiam šios vienetinės dozės turinio įtrynimo iki sausumo ant paciento peties arba jo rankos viršutinės dalies stadiją.

45. Vienetinės dozės vaisto forma pagal 2 punktą, skirta paciento būsenų gydymui, apimančiam minėtosios vienetinės dozės vaisto formos panaudojimo uždėjimui vieną kartą per dieną ant paciento peties arba jo rankos viršutinės dalies stadiją.

46. Vienetinės dozės vaisto forma pagal 2 punktą, skirta paciento būsenų gydymui, apimančiam minėtosios vienetinės dozės vaisto formos panaudojimo uždėjimui vieną kartą per dieną ant paciento peties arba jo rankos viršutinės dalies stadiją ir, jeigu po 7-14 dienų testosterono

koncentracija minėto paciento kraujo serume yra žemesnė už normalią testosterono koncentraciją suaugusio žmogaus kraujo serume, tai minėtų vienetinių dozių skaičius yra padidinamas.

47. Vienetinės dozės vaisto forma pagal 2 punktą, skirta paciento būsenų gydymui, apimančiam minėtosios vienetinės dozės vaisto formos panaudojimo uždėjimui vieną kartą per dieną ant paciento peties arba jo rankos viršutinės dalies ir, jeigu po 7-14 dienų testosterono koncentracija minėto paciento kraujo serume yra aukštesnė už normalią testosterono koncentraciją suaugusio žmogaus kraujo serume, tai minėtų vienetinių dozių skaičiaus yra sumažinamas.

48. Kompozicijos, tinkančios paciento būklei gydyti, pagaminimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima androgeno, Hsieh stiprinančios medžiagos ir tirštinančio agento sumaišymo stadiją.

49. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina taip pat ir žemesnysis alkanolis, sudarantis mažiausiai 40 % kompozicijos masės.

50. Kompozicija pagal 49 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas žemesnysis alkanolis sudaro nuo maždaug 40 iki maždaug 80 % kompozicijos masės.

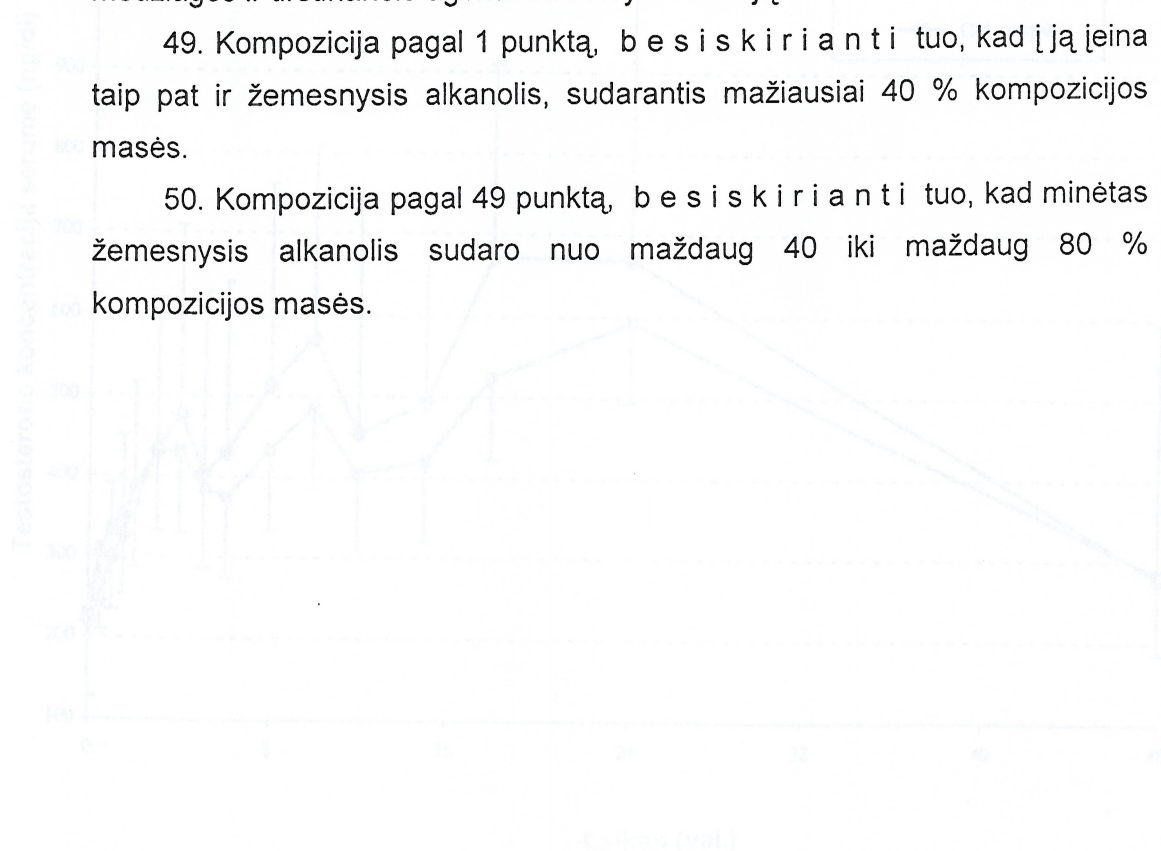


Fig.1.

29 hipogonitalizmą turinčių vyrų bendrojo testosterono (T) kiekio vidurkis (SN)
po vienos dozės Nr.1 grupėje arba testosterono gelio 57 mg TD C-1 grupėje.

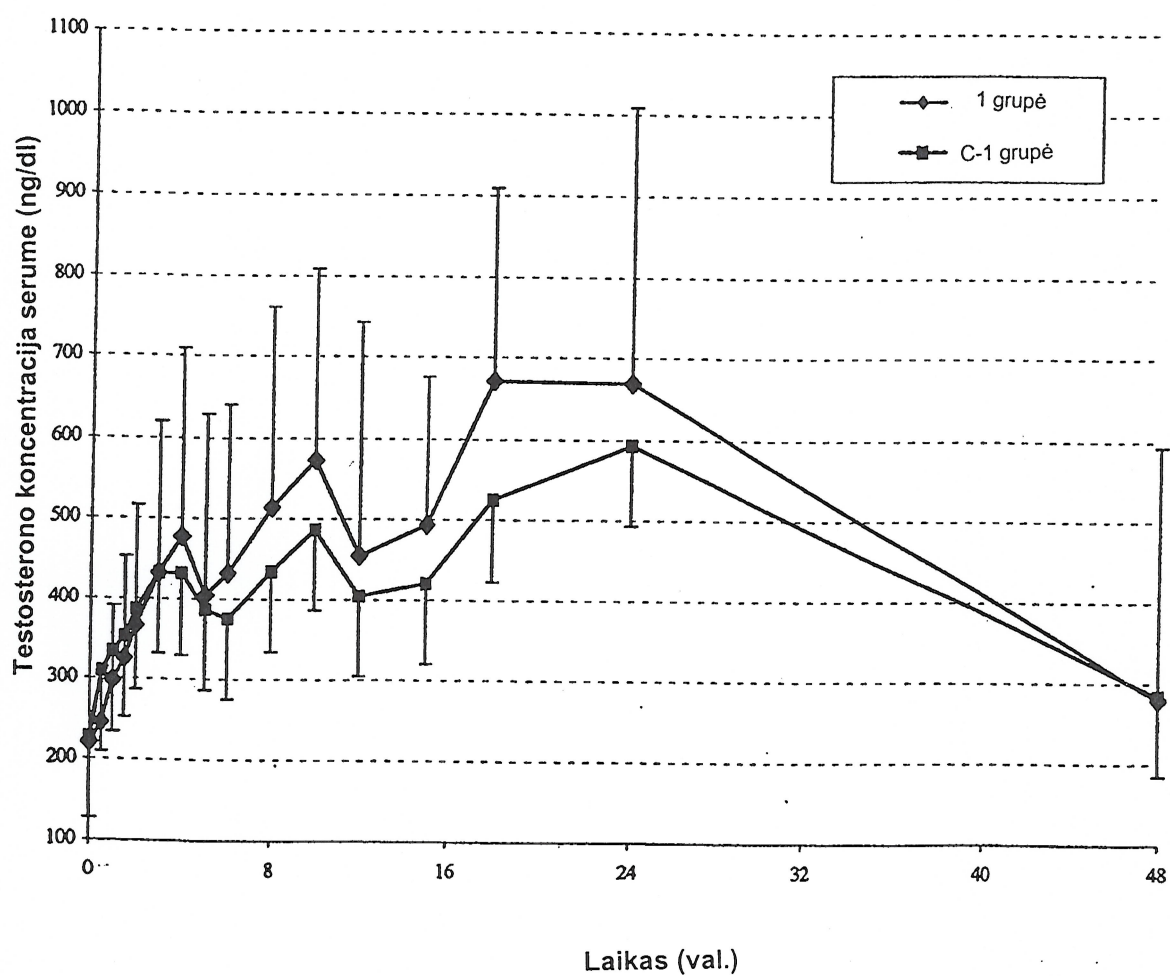
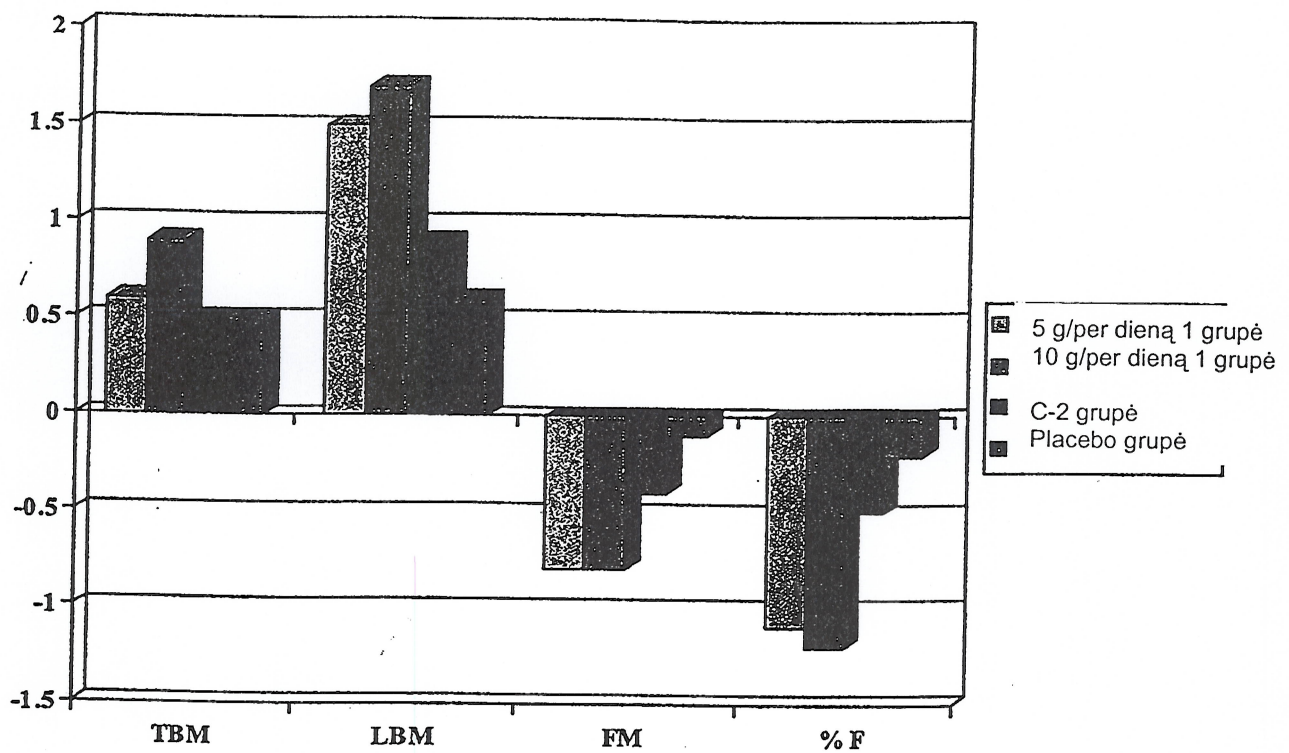


Fig.2.

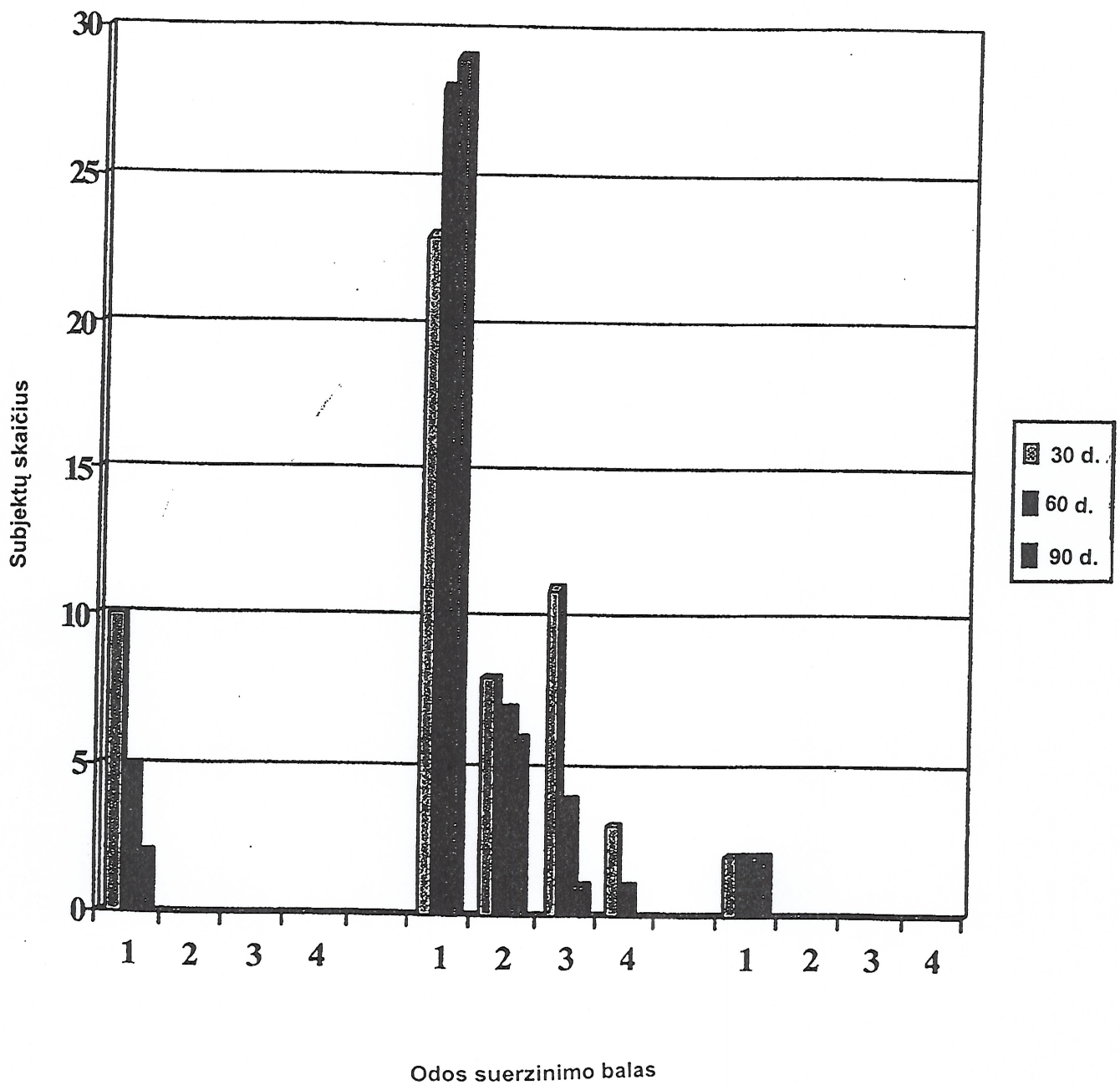
Kūno sudėtis: vidutinis pokytis nuo bazinės linijos 90-tą dieną



TBM – bendra kūno masė
LBM – liesa kūno masė
FM – riebalų masė
%F – riebalų procentai

Fig.3.

Odos suerzinimas: Subjektų su teigiamais uždėjimo vietos suerzinimo balais pasiskirstymas



Nr.1 grupė

C-2 grupė

Placebo grupė