

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11)

**014183**

(13)

**B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации  
и выдачи патента: **2010.10.29**

(21) Номер заявки: **200702102**

(22) Дата подачи: **2006.03.15**

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/56** (2006.01)  
**A61K 31/568** (2006.01)  
**A61P 5/24** (2006.01)  
**A61P 5/26** (2006.01)  
**A61P 5/30** (2006.01)  
**A61P 5/44** (2006.01)

### (54) ПЛЕНОЧНАЯ АППЛИКАЦИОННАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ТРАНСМУКОЗНОГО ВВЕДЕНИЯ СТЕРОИДНОГО ГОРМОНА

(31) **10 2005 015 128.0**

(32) **2005.03.31**

(33) **DE**

(43) **2008.04.28**

(86) **PCT/EP2006/002358**

(87) **WO 2006/102990 2006.10.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЛТС ЛОМАН ТЭРАПИ-ЗИСТЕМЕ АГ;  
БАЙЕР ШЕРИНГ ФАРМА  
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(72) Изобретатель:  
**Крумме Маркус (US), Радльмайер Альберт,  
Генераль Саша, Диттген Михаэль (DE),  
Ензен Кэйт (US)**

(74) Представитель:  
**Беляева Е.Н. (BY)**

(56) **WO-A2-03/015748**  
**WO-A2-00/42992**  
**US-A1-2003/096012**  
**JAY S. ET AL.: "TRANSMUCOSAL  
DELIVERY OF TESTOSTERONE IN  
RABBITS USING NOVEL BI-LAYER  
MUCOADHESIVE WAX-FILM  
COMPOSITE DISKS", JOURNAL OF  
PHARMACEUTICAL SCIENCES,  
AMERICAN PHARMACEUTICAL  
ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol.  
91, no. 9, September 2002 (2002-09), pages  
2016-2025, XP001125855, ISSN: 0022-  
3549, abstract, Seite 2017, rechte Spalte -  
Seite 2018, linke Spalte, Absatz  
"Preparation of WFCs containing  
Testosterone", table 1, Seite 2024, linke  
Spalte, Absatz "Conclusions"  
DE-A1-19847252**

(57) Изобретение относится к фармацевтическому составу в виде пленочной системы для трансмукозного введения стероидных гормонов. Предложена растворяемая в ротовой полости аппликационная система для введения стероидных гормонов, которая высвобождается с высокой биологической доступностью. Пленочная аппликационная система растворяется преимущественно в промежуток времени менее чем 30 мин, причем стероидный гормон поступает трансмукозно из аппликационной системы в систему кровообращения для быстрого подъема концентрации в крови. Этим может быть достигнута максимальная концентрация этого стероидного гормона в промежуток времени менее 60 мин после аппликации.

**014183****B1****B1****014183**

Изобретение относится к фармацевтическому составу в виде пленочной системы для трансмукозного введения стероидных гормонов.

Были описаны различные формы введения стероидных гормонов. Наряду с обычной оральной аппликацией имеются в распоряжении также имплантанты, пластыри и гели. Эти аппликационные формы предназначены для непрерывного, по возможности равномерного введения стероидных гормонов, происходящего в более длительный промежуток времени. Однако для различного применения было бы желательно введение, которое приводило бы к быстрому подъему концентрации стероидного гормона в крови. Например, для восстановления физиологического состояния при недостатке тестостерона у мужчин должен достигаться пик концентрации по утрам. Предпосылкой для этого был бы быстрый прием гормона и высокая биологическая доступность для достижения высокой концентрации в крови за короткое время.

Быстрое высвобождение биологически активного вещества может быть достигнуто путем трансмукозной аппликации. Для этого известны формы применения, которые разрушаются в водной среде, например в ротовой полости. Известны буккальные аппликационные системы, такие как пластыри, сосательные таблетки, жевательная резинка, пленки и тающие таблетки.

Особенно здесь следует отметить пленочные системы, так называемые пластинки (патент США № 5948430). После прикладывания пластинки в полости рта биологически активное вещество в ней высвобождается. Для достижения быстрого подъема концентрации биологически активного вещества в крови особенно подходит быстрое всасывание биологически активного вещества через слизистую оболочку рта. Плохую растворимость или всасывание нельзя легко компенсировать любым увеличением пластинки, так как размер пластинки определяется размером границ ротовой полости, а толстые пластинки очень медленно разрушаются.

Биологически активное вещество лекарственного средства, содержащееся в пластинках, в зависимости от места всасывания всасывается или буккально, или сублингвально через слизистую оболочку рта. Эти способы введения лекарств отличаются от орального введения многими преимуществами, такими как, например, обход эффекта первого прохода, быстрое наступление действия, а также предотвращение желудочно-кишечного метаболизма.

В развитии буккальных или сублингвальных аппликационных систем мукоадгезия играет ключевую роль. Материалы, которые связывают биологическую мембрану со слизистым слоем, обычно называют "мукоадгезионными". Мукоадгезионные полимеры неоднократно применяли в многочисленных аппликационных формах для того, чтобы получить определенные биологически активные вещества путем систематического введения через различные слизистые оболочки. Таблетки, пластыри, полоски, пленки, полутвердые и порошкообразные, причисленные к таким полимерам, образующим лекарственные средства, должны обладать определенными физико-химическими свойствами, чтобы быть мукоадгезионными. Таким образом, такие полимеры должны быть преимущественно анионно-гидрофильными посредством многочисленных групп, образующих водородный мост, проявляют достаточную смачиваемость ткани поверхности слизистой оболочки, а также достаточную пластичность для того, чтобы проникать через слизистую оболочку или трещины ткани.

Главной проблемой в развитии буккальных или сублингвальных аппликационных систем является, однако, низкая скорость протекания биологически активного вещества через мукозную эпителиальную ткань, которая ведет к низкой биологической доступности биологически активного вещества.

Способность лекарственного вещества проникать в слизистую оболочку рта человека зависит, среди прочего, от жирорастворимости лекарственного вещества, которая выражается через коэффициент растворимости масло/вода. Для карбоновой кислоты, алкилфенилуксусной кислоты, жирных кислот, амфетамина и фенфлурамина, ацетанилида и стероида эта связь показана на примерах.

Для стероидов показано, что их буккальная абсорбция зависит от коэффициента растворимости масло/вода в виде биэкспоненциальной функции. Для сублингвальной абсорбции считается благоприятным значение  $\log P$  между 1,6 и 3,3. Для ряда производных прогестерона можно показать, что для введения через слизистую оболочку снижение  $\log P$  (пониженная гидрофильность) уменьшает константу скорости.

Тогда имеются два параллельных пути буккальной абсорбции, основанных на том, что вещества с почти одинаковой растворимостью в воде и масле проникают лучше всего. Однако против этого имеется возражение, что в гомологическом ряду проницаемость увеличивается с возрастанием гидрофобности.

Следующими параметрами для оценки абсорбции биологически активного вещества через слизистую оболочку щек являются физико-химические свойства, такие как растворимость и скорость растворения. Растворимость биологически активного вещества в среде, существующей в полости рта, определяет градиент концентрации, который описывает диффузионное давление. Высокая растворимость указывает на высокое диффузионное давление. При этом имеющийся объем жидкости в ротовой полости составляет всего лишь несколько миллилитров.

Описываемые здесь стероидные гормоны обнаруживают растворимость от 30 мкг до максимум 1 мг в данном объеме. Однако необходимое для медицинского применения количество для всех веществ лежит явно выше. В патенте США № 6264981 описываются различные возможности, которые допускают

это требование. Для слабых кислот и оснований, а также ионизированных веществ в патенте США № 6264981 описана буферная препаративная форма. Промежуточное преобразование проводится для того, чтобы упомянутые там вещества были представлены в ионизированной и, благодаря этому, более растворимой форме соли. Однако описываемые здесь стероидные гормоны не переходят сразу же в форму соли.

Различные химические вещества были испытаны на возможность использования в качестве усилителей проницаемости и абсорбции при трансмукозном применении, при этом важную роль играли совместимость и безопасность. В концентрации, необходимой для увеличения мукозной абсорбции, осуществлялось применение многих известных усилителей проницаемости, с возможностью, однако, раздражения и/или повреждения слизистой мембраны.

Здесь "по определению" усилители проницаемости, которые повреждают слизистую оболочку, относятся к усилителям проницаемости, наносящими значительный вред с разрушением слизистой оболочки щек такого рода усилителями проницаемости, например, путем потери верхнего клеточного слоя и уменьшения количества десмосом, а также раздражения буккального эпителия посредством солей, натрий-лаурилсульфата или галленовой кислоты.

Стероидные гормоны представляют собой липофильные вещества, которые очень слабо растворимы в воде. Ввиду метаболической очистки тестостерона (C. Wang, D.H. Catlin, B. Starcevic, A. Leung, E. DiStefano, G. Lucas, J. Clin. Endocrin. Metab., 89, 2936-2941, 2004) и фармакокинетических данных для тестостероновых таблеток, применяемых буккально человеком, для буккально-адгезионных тестостероновых таблеток достигается значение биологической доступности на уровне 25% (K.J. Baisley, M.J. Boyce, S. Bukofzer, R. Pradhan, S.J. Warrington, J. Endocrin. 175, 813-819, 2002).

Так как пленочные аппликационные системы для буккального применения ограничены как по поверхности, так и по толщине, 25%-ной биологической доступности для некоторых стероидов недостаточно. Поверхность пластинки ограничена свободной поверхностью щек, которая составляет около 7 см<sup>2</sup> с каждой стороны. Если бы пластинка была больше, была бы гарантирована равномерная и безопасная аппликация, только с пониженной надежностью. Также невозможно сразу путем повышения нагрузки на пластинку или путем чрезмерного "утолщения" пластинки добиться повышенной концентрации растворенного биологически активного вещества в месте поглощения (буккальной слизи), таким образом, увеличивается риск нежелательного проглатывания биологически активного вещества с помощью вновь образовавшейся слюны.

Поэтому для очень быстрого и высокого всасывания имеют дело с пленками, в которых и носитель, и биологически активное вещество растворяются в очень короткое время (преимущественно в пределах менее 15 мин) и благодаря этому готовы к всасыванию через буккальную слизь. Также для быстрого наступления действия нецелесообразно применять буккально прикладываемые пленки с незначительной доступностью. Восстановление условий в ротовой полости, как для применения первой пленки в пределах такого ряда, требует полной замены имеющейся слюны. Кроме того, должно быть обеспечено полное всасывание или удаление предыдущей пластинки для того, чтобы гарантировать постоянное и при этом воспроизводимое всасывание. Эти условия предполагают временной интервал между применением двух пластинок по крайней мере 30 мин.

Растворимость стероидных гормонов, которые в физиологической области pH не ионизированы и которые при значении log P 1,0-4,3 недостаточно растворимы, улучшается при подобном всасывании также с помощью других, не описанных в патенте США № 6264981 соединений (циклодекстрина, включающих его соединений).

Скорость растворения носителя и биологически активного вещества чрезвычайно важна именно для применения в ротовой полости, иногда она составляет постоянно около 0,5-3 мл/мин свежей слюны. К этому добавляется то, что применяемое неконтролируемо путем проглатывания поступает в желудочно-кишечный тракт. Там биологически активное вещество, как и при оральном введении, наносит вред при длительном приеме и имеет эффект метаболического первого прохода.

Задача предлагаемого изобретения состоит в том, чтобы предоставить растворяемую в ротовой полости аппликационную систему для неионизированных стероидных гормонов при физиологических значениях pH со значением log P 1,0-4,3 предпочтительно без дополнительных усилителей проницаемости, которая высвобождает содержащиеся в ней стероидные гормоны с высокой биологической доступностью, предпочтительно больше чем 50%, причем максимальный уровень в крови (=максимальной концентрации) содержащихся в ней стероидных гормонов достигается в течение 60 мин.

Задача, лежащая в основе предлагаемого изобретения, решается путем предоставления растворяющейся в ротовой полости аппликационной системы, которая содержит 0,01-50 вес.%, предпочтительно 2-15 вес.% по крайней мере одного стероидного гормона и 50-99,99 вес.%, предпочтительно 80-98 вес.% носителя. В качестве носителя особенно подходит целлюлоза и ее производные, такие как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), а также поли-N-винилпирролидон, винилпирролидон-винилацетат-сополимер, крахмал, производные крахмала, желатин, производные желатина и их комбинации.

Предпочтительна аппликационная система, которая содержит 2-15 вес.%, особенно предпочтитель-

но 3-8 вес.% стероидного гормона - предпочтительно андрогена - и 80-98 вес.% носителя - предпочтительно производной целлюлозы.

Особенно предпочтительна аппликационная система, которая содержит 5 вес.% стероидного гормона из группы, состоящей из тестостерона, 7 $\alpha$ -метил-19-нортестостерона и 7 $\alpha$ -метил-11 $\beta$ -фтор-19-нортестостерона и 95 вес.% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC).

Предпочтительными согласно изобретению являются пленочные аппликационные системы, растворяющиеся в ротовой полости. Эти пленочные аппликационные системы называются также "пластинками". Пленочные аппликационные системы согласно изобретению могут в особой форме выполнения быть мукоадгезионными. Под этим понимается свойство прилипать к слизистой оболочке и даже некоторым образом то, что после аппликации невозможно оторвать присосавшуюся аппликационную систему от слизистой оболочки.

Пленочные аппликационные системы согласно изобретению имеют поверхность от 1 до 10 см<sup>2</sup>, предпочтительно между 5 и 8 см<sup>2</sup> и особенно предпочтительно 7 см<sup>2</sup>. При этом вес, отнесенный к единице площади, составляет от 50 до 250 г/м<sup>2</sup>, предпочтительно между 100 и 150 г/м<sup>2</sup>. Последнее соответствует толщине приблизительно между 40 и 130 мкм, предпочтительно между 50 и 100 мкм.

Пленочная аппликационная система растворяется в ротовой полости преимущественно менее чем за 30 мин, особенно предпочтительно менее чем за 15 мин. Трансмукозное введение стероидного гормона из аппликационной системы в систему кровообращения приводит к быстрому повышению концентрации этого стероидного гормона в крови. При этом максимальная концентрация этого стероидного гормона в крови достигается преимущественно во временной промежуток меньше чем 60 мин, особенно предпочтительно во временной промежуток между 15 и 30 мин после аппликации.

Характерными для аппликационной системы согласно изобретению являются высокая биологическая доступность стероидного гормона и способность достигать пульсообразного хода концентрации гормона в крови с отчетливым затуханием. Аппликационная система делает возможной гормонотерапию, приспособленную к пульсирующему, согласованному с сердцем или подобному природному ритму.

С аппликационной системой может быть достигнута биологическая доступность стероидного гормона по крайней мере 25%, предпочтительно по крайней мере 50%. В особенно предпочтительной форме выполнения будет высвобождаться стероидный гормон с биологической доступностью между 70 и 75%.

Пленочная аппликационная система может содержать, наряду с носителем и стероидным гормоном, другие вещества, например вещества, придающие вкус, красители, усилители проницаемости, подсластители, наполнители, жидкие - предпочтительно липофильные - добавки, которые дают возможность стероидному гормону растворяться и образовывать вторую фазу в носителе, предпочтительно гидрофильную, вещества, способствующие растворению, стабилизаторы pH, смачивающие средства. В предпочтительной форме выполнения аппликационная система свободна от усилителей проницаемости, усилителей абсорбции и/или усилителей всасывания.

Предпочтительно, чтобы аппликационная система была введена в пульсирующий режим с ритмом, согласованным с сердцем. Пульсирующее высвобождение лекарственного средства дает возможность, в общем, улучшенного (хронофармацевтического) лечения болезней с осцилляторным ритмом в их патогенезе, таких как астма, артрит, рак тонкой кишки и другие раковые заболевания, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, болезни желчного пузыря и неврологические заболевания.

Особенно предпочтительно применение аппликационной системы в рамках терапии при введении один раз в день в короткое время, предпочтительно в период менее чем 60 мин, достигается повышенная концентрация стероидного гормона в крови. Предпочтительно аппликационную систему можно вводить в рамках андрогенной терапии один раз утром, чтобы достигнуть в короткое время повышенной концентрации вводимого андрогена в крови.

Стероидные гормоны согласно предлагаемому изобретению могут быть эстрогеном, прогестероном, андрогеном, а также кортикостероидом со значением log P от 1,0 до 4,3.

Предпочтительным эстрогеном является этинилэстрадиол. Предпочтительным прогестероном являются дроспиренон, диногест, гестоден, левоноргестрел, ципротеронацетат.

В смысле предлагаемого изобретения подходящим кортикостероидом являются гидрокортизон, гидрокортизон-21-ацетат, метилпреднизолонаацетат, преднизолон, дефлазакорт, дефлазакорталкоголь, флуокортолон, а также флуокортолонгидрат, флуокортолон-21-пивалат.

В смысле предлагаемого изобретения подходящим андрогеном являются тестостерон, дигидротестостерон, 7 $\alpha$ -метил-19-нортестостерон (MENT), MENT-17-ацетат, 7 $\alpha$ -метил-11 $\beta$ -фтор-19-нортестостерон (eF-MENT), местеролон, метенолон, надролон, оксандролон, андростендион.

Все примеры попадают в область значений log P от 1,0 до 4,3.

Предпочтительны согласно предлагаемому изобретению аппликационные системы, содержащие андроген MENT или eF-MENT.

Особенно предпочтительны аппликационные системы, которые содержат 95% HPMC и 5% MENT или eF-MENT.

Следующие примеры поясняют изготовление подходящих аппликационных систем ("пластинок").

В табл. 1 приводится состав высушенных пластинок.

Пример 1.

5 г MENT добавляют к 700 мл раствора этанола в воде (50:50) и размешивают до полного растворения. В данном случае растворение поддерживается применением ультразвука. Затем добавляют 95 г гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и размешивают до полного растворения. Смесь дегазируют, намазывают при помощи лопаточки и высушивают. Образуется тонкая, прозрачная пленка толщиной между 50 и 100 мкм. Вырезав образец определенного размера, получают прозрачную пластинку с содержанием 1,5 мг MENT.

Пример 2.

3 г ментола и 2 г тимола добавляют к 26 г ATMOS 300 (=смесь моно- и диглицеридина масляной кислоты) и 4 г Твина 80 (=полиоксиэтилен-сорбитанолеатэфир). Перемешивают до тех пор, пока не растворится твердое вещество. Затем к этой смеси добавляют 5 г MENT и размешивают до полного растворения биологически активного вещества. 60 г HPMC добавляют к 600 г смеси этанола с водой (50:50) и размешивают до полного растворения. Органическая фаза затем медленно и при быстром перемешивании добавляется к водянистой фазе, при этом образуется плотная кремообразная масса. После дегазации смеси и намазывания ее высушивают. Образуется тонкая просвечивающая пленка толщиной между 50 и 100 мкм. Вырезав образец определенного размера, получают прозрачную пластинку с содержанием 1,5 мг MENT.

Пример 3.

5 г MENT добавляют к смеси из 20 г ATMOS 300, 10 г октанола и 5 г лецитина.

Перемешивают до растворения твердого вещества. Добавляют 60 г HPMC к 600 г воды и перемешивают до растворения. Органическая фаза при быстром перемешивании добавляется к водянистой фазе, при этом образуется плотная кремообразная масса. После дегазации смеси и намазывания ее высушивают. Образуется тонкая просвечивающая пленка толщиной между 50 и 100 мкм. Вырезав образец определенного размера, получают прозрачную пластинку с содержанием 1,5 мг MENT.

Таблица 1

Состав высушенной пластинки, содержащей MENT

Пример	MENT (%)	HPMC (%)	ATMOS 300 (%)	Твин 80 (%)	Октанол (%)	Лецитин (%)	Ментол (%)	Тимол (%)
1	5	95	-	-	-	-	-	-
2	5	60	26	4	-	-	3	2
3	5	60	20	-	10	5	-	-

Можно заметить, что высушенная система согласно примеру 1 содержит стероидный гормон, мономолекулярно дисперсно растворенный в носителе, в то время как в примерах 2 и 3 стероидный гормон представлен как раствор в масляной фазе, которая в носителе содержится опять как отдельная фаза. С помощью применения жидких, предпочтительно липофильных вспомогательных веществ, которые пригодны для того, чтобы растворять стероидный гормон и создавать вторую фазу в носителе (предпочтительно гидрофильную), могут быть получены такие пленочные аппликационные системы со стероидными гормонами, как "двухфазные системы".

Экспериментальные данные.

В клиническом исследовании на здоровых мужчинах было проверено, пригодна ли в принципе пластинка с содержанием MENT для клинического применения. Существенный аспект исследования составляет достигаемый с помощью пластинки уровень биологически активного вещества в крови и его изменение во времени, а также общая совместимость. Испытывались три разные дозировки пластинки. Каждому испытуемому вводились по перекрестной схеме все три дозировки, в каждом случае однократно. Между однократными приемами был период освобождения организма от принятых медикаментов (фаза промывки) по крайней мере 48 ч.

Три дозировки были выбраны так, что появилась реальная возможность с помощью существующей методики измерения, а также при очень незначительной биологической доступности суметь еще измерить уровень MENT в крови, по меньшей мере, в высокой дозировке, и, с другой стороны, при очень высокой биологической доступности найти с помощью клинических или преимущественно клинических данных теоретически возможные пиковые значения, лежащие еще в пределах безопасности.

Дозировки были 0,5, 1,5 и 3,0 мг. Величина дозировки определялась размером пластинки. Применяемая пластинка содержала 0,225 мг MENT/1 см<sup>2</sup>. Однократное введение осуществлялось при дозе 0,5 мг пластинкой с площадью 2,22 см<sup>2</sup> (препаративная форма а), при 1,5 мг - пластинкой с площадью 6,67 см<sup>2</sup> (препаративная форма б) и при 3,0 мг - пластинкой с площадью тоже 6,67 см<sup>2</sup>. Пластинка накла-

дывалась врачом-испытателем на слизистую оболочку щеки. Низкая доза всегда наносилась на правую сторону, средняя всегда на левую сторону, а для высокой дозы применялось по одной пластинке на каждой стороне.

Всего 11 мужчин в возрасте от 23 до 42 лет принимали пластинки без того, чтобы наблюдалось какое-нибудь связанное с ними побочное действие.

Локальная совместимость была очень хорошей. Визуальная проверка места аппликации не выявила никаких признаков нежелательной местной реакции. Испытуемые передавали свои субъективные впечатления о локальной совместимости путем использования визуальной аналоговой шкалы. Здесь также не было даже намека на существенный нежелательный эффект.

Пластинка в большинстве случаев применения растворялась в течение не более 15 мин, в некоторых случаях это длилось дольше; максимальная длительность в одном случае составляла 33 мин. Полученные данные поддерживают предположение о том, что в случае значительно продолженного времени до растворения пластинки биологическая доступность снижается.

Пластинка MENT показала неожиданно хорошую биологическую доступность порядка 70-75% (табл. 2).

Таблица 2  
Биологическая доступность пластинки, содержащей MENT

Лечение	Препаративная форма	Доза (мг)	AUC (0-tlast) ср-геом. (нг x час/мл)	AUC (0-tlast) ср-геом. Нормир. доза (нг x час/мл)	AUC (0-tlast) ср-геом. Нормир. доза (нг x час/мл)	Биологическая доступность (%)
A	a	0,50	3,78	3,78	4,98 (после внутривенного введения) 0,5 мг MENT)	75,9
B	b	1,5	11,00	3,67		73,6
C	b	3,0	21,10	3,52		70,6

Изменение у отдельных индивидуумов общего воздействия отличается незначительно, менее чем на 20%.

И C-max, и общее воздействие показывают значительную линейность дозы. Наивысшие концентрации будут определенными в течение от 15 до 30 мин, затем быстро падают; более чем через 4 ч все еще будут измеримы незначительные концентрации.

Для определения уровня MENT был введен (специально для этой цели разработанный и утвержденный) метод GC-MS (объединение газохроматографии с масс-спектрометрией). В способе используется явление химической ионизации с образованием отрицательных ионов (NCI=отрицательная химическая ионизация) и благодаря этому достигается высокая чувствительность, которая позволяет измерять концентрацию до нижней границы примерно 60 пг/мл (нижнего предела определения количества).

Для измерения незначительной чувствительности также предоставляется метод GC-MS, который вместо NCI использует явление ионизации электронов (EI=электронная ионизация).

В принципе концентрация MENT может быть определена другими способами, которые в противном случае принимаются в расчет для определения стероидных гормонов. В качестве подходящих примеров, но, не ограничиваясь ими, можно назвать радиоиммунный анализ, технику LC-MS или способ HPLC (высокопроизводительной жидкостной хроматографии).

Таблица 3  
Обзор фармакокинетических свойств испытанных дозировок вафель, содержащих MENT

Премениение	Формулировка	Доза (мг)	Cmax Среднегеометр.(CV) (нг/мл)	Tmax Срединное (диапазон) (час)	AUC (0-tlast) Среднегеометр. (CV) (нг x час/ мл)
A	a	0,50	3,29 (67,8%)	0,25 (0,25 –2,00)	3,78 (44,5%)
B	b	1,50	8,98 (39,4%)	0,50 (0,25-0,75)	11,0 (17,8%)
C	b	3,00	18,2 (31,2%)	0,50 (0,25-0,75)	21,1 (16,2%)

CV=коэффициент вариации.

Данные клинические результаты с MENT указывают на то, что для эффективного предотвращения

гипогонадальных недугов у мужчин необходимы концентрации сыворотки по меньшей мере 0,3 нг/мл (около 1 нмоль/л). Это почти в 10 раз ниже, чем наименьшая концентрация тестостерона.

Система пластинок с MENT достигает этого уровня сыворотки без проблем. С обнаруженной фармакокинетикой пластинки, содержащие MENT, доходят до внутривенного введения.

Вследствие короткого времени полураспада пластинка вводится рационально там, где желательно кратковременное, но очень эффективное вливание андрогена. В качестве "кратковременного" принимается при таком указании временной интервал меньше чем 60 мин, предпочтительно от 15 до 30 мин.

Преимущество применения, которое ограничено случаем острой необходимости, состоит в том, что тормозящее действие на функцию яичек незначительно и происходит без существенного нарушения соответствующих физиологических функций. В отличие от более длительного действия андрогенных продуктов, при применении аппликационных систем согласно изобретению с андрогеном в качестве действующего вещества не принимается в расчет ни нарушение имеющегося гонадального синтеза тестостерона, ни торможение сперматогенеза.

В качестве области применения аппликационной системы согласно изобретению подходит из области андрогенов аппликация один раз в день для восстановления андрогенного, согласованного с сердцем ритма у старых мужчин. Прогрессирующее с возрастом у мужчин снижение эндогенной концентрации тестостерона характеризуется, прежде всего, тем, что пропадает согласованный с сердцем ритм. Это часто проявляется в утренние часы для наблюдаемого подъема уровня тестостерона. Вследствие этого имеется большая разница в уровне тестостерона между молодыми и старыми мужчинами в утреннем взятии крови, в противоположность чему при взятии вечером замечается лишь незначительная разница. С помощью аппликационной системы согласно изобретению можно обращаться с наступающей с возрастом относительной нехваткой андрогена в соответствии с андрогенным ритмом, причем имеющийся в теле продукт тестостерона практически не причиняет вреда. При этом само лечение пациентов можно проводить выгодным образом, просто и удобно.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пленочная аппликационная система для трансмукозного введения стероидного гормона, содержащая:

а) 0,01-50 вес.% стероидного гормона из группы, состоящей из эстрогена, предпочтительно этинилэстрадиола, прогестерона, предпочтительно дроспиренона, диногеста, гестодена, левоноргестрела, ципротеронацетата, андрогена, предпочтительно тестостерона, дигидротестостерона, 7 $\alpha$ -метил-19-нортестостерона (MENT), MENT-17-ацетата, 7 $\alpha$ -метил-11 $\beta$ -фтор-19-нортестостерона (eF-MENT), метестерона, метенолона, нандролона, оксандролона или андростендиона, кортикостероида, предпочтительно гидрокортизона, гидрокортизон-21-ацетата, метилпреднизолонаацепоната, преднизолона, дефлацакорта, дефлацакорталкоголя, флуокортолона, флуокортолонгидрата или флуокортолон-21-пивалата или смеси этих стероидных гормонов, и

б) 50-99,99 вес.% носителя из группы, состоящей из целлюлозы, производных целлюлозы, поли-N-винилпирролидона, винилпирролидон-винилацетат-сополимеров, крахмала, производных крахмала, желатина, производных желатина и их комбинаций,

и при этом аппликационная система имеет поверхность между 1 и 10 см<sup>2</sup>, предпочтительно поверхность между 5 и 8 см<sup>2</sup>, удельный вес между 50 и 250 г/м<sup>2</sup>, предпочтительно между 100 и 150 г/м<sup>2</sup>, толщину между 40 и 130 мкм, предпочтительно между 50 и 100 мкм, причем стероидный гормон растворен в носителе.

2. Пленочная аппликационная система по п.1, отличающаяся тем, что носителем является метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) или их комбинации.

3. Пленочная аппликационная система по п.2, отличающаяся тем, что дополнительно содержит жидкие вспомогательные вещества, которые способствуют растворению стероидного гормона и образованию второй фазы в носителе.

4. Пленочная аппликационная система по одному из пп.1-3, отличающаяся тем, что содержит от 2 до 15 вес.%, предпочтительно от 3 до 8 вес.% и особенно предпочтительно 5 вес.% стероидного гормона.

5. Пленочная аппликационная система по одному из пп.1-4, отличающаяся тем, что она является мукоадгезионной.

6. Пленочная аппликационная система по одному из пп.1-5, отличающаяся тем, что стероидным гормоном является тестостерон, 7 $\alpha$ -метил-19-нортестостерон (MENT) или 7 $\alpha$ -метил-11 $\beta$ -фтор-19-нортестостерон (eF-MENT).

7. Применение пленочной аппликационной системы по одному из пп.1-6 для трансмукозного введения для лечения болезней и/или функциональных расстройств, которые обусловлены недостатком андрогена, особенно недостатком тестостерона.

8. Применение по п.7, причем стероидный гормон, содержащийся в пленочной аппликационной системе, высвобождается при буккальной аппликации с биологической доступностью по крайней мере

50%, и в интервал времени меньше чем 60 мин после аппликации достигается максимальная концентрация стероидного гормона в крови.

9. Способ получения пленочной аппликационной системы для трансмукозного введения стероидного гормона, отличающийся тем, что стероидный гормон в виде раствора в фармацевтически приемлемом растворителе смешивают с водосодержащей смесью носителя, полученную при этом смесь распределяют тонким слоем и высушивают путем удаления растворителя с образованием пленки.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что полученную пленку разделяют при помощи пробивки отверстий, поперечных и/или продольных разрезов на отдельные аппликационные системы.

