

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/565
A61K 47/48
A61P 5/26
A61P 5/24
A61P 5/40
A61P 5/38



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 99815771.6

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 27 日 [11] 授权公告号 CN 1198620C

[22] 申请日 1999. 12. 16 [21] 申请号 99815771. 6
[30] 优先权
[32] 1998. 12. 18 [33] IT [31] MI98A002745
[86] 国际申请 PCT/EP1999/010010 1999. 12. 16
[87] 国际公布 WO2000/037109 英 2000. 6. 29
[85] 进入国家阶段日期 2001. 7. 20
[71] 专利权人 欧洲制药集团有限责任公司
地址 意大利米兰
[72] 发明人 P·科维莫拉
审查员 刘丹妮

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 周中琦

权利要求书 2 页 说明书 15 页 附图 23 页

[54] 发明名称 脱氢表雄酮的笼形物和相应的药物
组合物

[57] 摘要

本发明涉及可能以硫酸盐形式的脱氢表雄酮在由环糊精组成的和任选地含有共溶剂的基质中的笼形物，并且涉及适用于治疗肾上腺皮质机能不全、肾上腺机能停滞疾病、性腺机能减退和干眼病的替代疗法的相应药物组合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

- 1.脱氢表雄酮或其硫酸盐在 α -、 β -或 γ -环糊精的基质中的笼形物，其特征在于含有共溶剂，该共溶剂选自氨基酸、聚乙烯聚吡咯烷酮、聚乙二醇4000、纤维素、羧甲基纤维素、淀粉、酒石酸、琥珀酸和戊二酸。
- 2.按照权利要求1的笼形物，其特征在于所述氨基酸选自甘氨酸、赖氨酸、丝氨酸和天冬氨酸。
- 3.按照权利要求1的笼形物，其特征在于所述脱氢表雄酮或其硫酸盐和所述环糊精的摩尔比为3:1至1:10。
- 4.按照权利要求1的笼形物，其特征在于所述脱氢表雄酮或其硫酸盐和所述环糊精的摩尔比为1:1。
- 5.按照权利要求1的笼形物，其特征在于所述脱氢表雄酮或其硫酸盐和所述 α -环糊精的摩尔比为1:1。
- 6.按照权利要求1的笼形物，其特征在于所述共溶剂的重量百分比为5至50%。
- 7.按照权利要求1的笼形物，其特征在于所述共溶剂的重量百分比为10%。
- 8.含有有效量的权利要求1所述笼形物的药物组合物，该笼形物在与制药技术中使用的赋形剂和稀释剂的混合物中。
- 9.按照权利要求8的组合物，其特征在于该组合物的一部分是快速释

放的脱氢表雄酮或其硫酸盐的组合物，并且其余部分是缓慢释放的脱氢表雄酮或其硫酸盐的组合物。

10.按照权利要求8的组合物，适于治疗病理性病症，包括肾上腺皮质机能不全、肾上腺机能停滞病、性腺机能减退和干眼病引起的疾病。

11.权利要求1所述笼形物形式的脱氢表雄酮或其硫酸盐在制备用于治疗肾上腺皮质机能不全、肾上腺机能停滞病、性腺机能减退和干眼病引起的疾病的药物中的应用。

脱氢表雄酮的笼形物和相应的药物组合物

现有技术

已知通过使较小分子包合在其他较大分子中存在的空穴内的加工方式可以获得复合物，这样的复合物被称作包合复合物或笼形物。

在这些复合物中，组分不是通过化学键结合，而事实上是较小的组分由于空间原因无法由上述空穴中逃出。

包合分子的化学结构未被改性，而其化学物理特性和生物利用度得到了提高。

另一方面，有关脱氢表雄酮(DHEA)的临床应用已付出了大量的研究工作，脱氢表雄酮是一种疏水性激素，它几乎不溶于水。

对于这种激素所进行的研究得出了相互矛盾的结果，因此有关其治疗用途存在着分歧。

事实上，当药物剂型试验未提供良好的释放和恒定的生物利用度时，风险波及到试验结果的可靠性。

此外，DHEA在机体中的一种生物转化的代谢产物为睾酮，这种化合物构成一种严重缺陷，在这种缺陷中雄性对象中血液睾酮水平的增高致使采用基于DHEA的治疗需要特殊预防措施，尤其是上了年纪的对象，因为会前列腺发育异常形式的发病机理不可避免地复发。

为了克服这个严重制约激素替代疗法在上了年纪的雄性对象中的可行性的问题，建议使用微粉化DHEA的制剂，这种制剂似乎能够减少肝脏水平的生物转化过程(Casson P. R. 等人，美国妇产科杂志(Am. J. Obstet. Gynecol.) 174: 649, 1996)。另一种推荐策略包括透皮用的DHEA制剂，该制剂能够使DHEA直接吸收到全身循环中(WO 94/16709)。

然而，迄今为止被试验的组合物无一具有令人满意的结果。

概述

目前发现，可能以硫酸盐的形式脱氢表雄酮(DHEA)、通过存在于环糊精的基质中的笼形物的方式克服现有技术存在的问题，其特征在于含有共溶剂(co-solubilization agent)，该共溶剂选自：氨基酸；聚合物，如聚乙二醇4000、聚乙烯聚吡咯烷酮(crospovidone)、纤维素、羧甲基纤维素和淀粉，和二元羧酸(bicarboxylic acid)，如酒石酸、琥珀酸或戊二酸。

按照已知技术制备所述笼形物。

这些技术包括：

- DHEA溶液与环糊精溶液混合，通过喷雾干燥或冷冻干燥的方式除去溶剂，得到笼形物；
- DHEA笼形物与共溶剂溶液混合，并通过除去溶剂而回收如此获得的三元产物；
- DHEA与环糊精共研磨；
- DHEA与环糊精在溶剂蒸气或液态溶剂的存在下共研磨；
- DHEA笼形物与共溶剂共研磨，研磨可能在溶剂蒸气或液态溶剂的存在下进行。

由此所得的笼形物在药理学上表现出新的和令人惊奇地特性：其中包括给药导致了血液内DHEA浓度的增高，而不引起其向睾酮的生物转化作用的任何增强，而这种增强是在用DHEA本身给药时发生的。

此外，DHEA笼形物导致提高了DHEA向17- β -雌二醇的转化。

因此，这些特性确保上述笼形物在激素替代疗法在上年纪的对象中的应用。

附图简述

图1表示通过最大 δ 法测定的血液DHEA水平。

图2表示通过曲线下面积法测定的血液DHEA水平。

图3表示通过最大 δ 法测定的血液DHEA硫酸盐水平。

图4表示通过曲线下面积法测定的血液DHEA水平。

图5表示DHEA硫酸盐和DHEA在血液中的摩尔比。

图6表示血液中睾酮的水平。

图7表示血液中17- β -雌二醇的水平。

图8表示纯的DHEA的DSC曲线。

图9表示甘氨酸的DSC曲线。

图10表示 α -环糊精的DSC曲线。

图11表示DHEA-甘氨酸- α -环糊精的物理混合物的DSC曲线。

图12表示按照实施例11、通过共沉淀获得的笼形物(c-DHEA)的DSC曲线。

图13表示按照实施例18、通过共研磨获得的笼形物(GRc-DHEA)的DSC曲线。

图14表示纯的DHEA的X射线光谱。

图15表示 α -环糊精的X射线光谱。

图16表示甘氨酸的X射线光谱。

图17表示DHEA-甘氨酸的物理混合物的X射线光谱。

图18表示按照实施例11、通过共沉淀获得的笼形物(c-DHEA)的X射线光谱。

图19按照实施例8、通过共研磨获得的笼形物(GRc-DHEA)的X射线光谱。

图20表示纯的DHEA的IR光谱。

图21表示 α -环糊精的IR光谱。

图22表示甘氨酸的IR光谱。

图23表示DHEA-甘氨酸- α -环糊精的物理混合物的IR光谱。

图24表示按照实施例11、通过共沉淀获得的笼形物(c-DHEA)的IR光谱。

图25表示按照实施例8、通过共研磨获得的笼形物(GRc-DHEA)的IR光谱。

发明详述

本发明所述脱氢表雄酮(DHEA)或DHEA硫酸盐的包合复合物或笼形物的特征和优越性将在详细描述中更加显而易见。

所述笼形物包含包含在环糊精和共溶剂中的DHEA, 该环糊精选自 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精, 且该共溶剂选自: 氨基酸, 例如甘氨酸、赖氨酸、丝氨酸和天冬氨酸; 聚合物, 例如聚乙二醇4000、聚乙烯聚吡咯烷酮、纤维素、羧甲基纤维素、淀粉; 和二元羧酸, 例如酒石酸、琥珀酸和戊二酸。

所述笼形物可以通过湿法或干法制备, 或另外通过混合(amalgamation)(捏合)法制备。

在湿法的制备中, 45-50℃的温度下将DHEA和环糊精分别溶解于适当的溶剂中。

DHEA溶解优选的溶剂是乙醇, 同时溶解环糊精的优选溶解是水。

将温度为45-50℃的环糊精溶液加入到具有相同温度的DHEA溶液中。

把所得的混合物在50℃-60℃之间真空加热除去溶剂。

持续这样的操作直至得到干燥产物(按照K. F. 含水量<0.5%)。

在干法制备过程中, 把DHEA和环糊精共研磨足够数量的小时以便获得笼形物。

优选地, 干燥方法实施如下:

在研磨室内将DHEA和环糊精共研磨, 该研磨室被能够溶解活性物质或能够吸附在环糊精表面的溶剂蒸气饱和。

适合于这种目的的溶剂是水、二氯甲烷、氯仿、甲醇、乙醇和异丙醇。

所述研磨的磨是一类适合产生高冲击能量的磨。研磨时间为0.5-20小时。

混合物被研磨直至溶剂全部蒸发。

在上述方法中，制得存在于环糊精中的DHEA笼形物。

DHEA和环糊精之间的摩尔比优选为1:1；然而，该比例可以介于3:1至1:10内。

通过上文制备二元产物所述的湿法或干法、进一步用共溶剂处理如上制得的笼形物获得三元产物。

三元产物中共溶剂的重量百分比为5%至50%，并且优选10%。

本发明的笼形物提供高度无定形化的DHEA，残余结晶的粒度位于纳米的范围内，高速的溶解作用和高度溶解的动力学，以及高生物利用度。

特别地，根据药代动力学研究，发现有 α -环糊精的DHEA笼形物的生物利用度是DHEA本身生物利用度的约2倍。

此外，已经证实在老龄雄性对象中施用25mg含有甘氨酸作为共溶剂的DHEA与 α -环糊精的笼形物时DHEA向睾酮的生物转化几乎是无意义的。

因此，本发明的产物可以用来制备适宜治疗激素失调的病症、尤其是老龄对象中激素失调病症的药物组合物。

所述组合物含有药理学有效量的、与制药工艺中常用的赋形剂和稀释剂相混合的上述产物。优选地，该组合物含有一部分配制为确保DHEA的快速释放的所述产物，和剩余量的配制成为能够缓慢释放的上述产物。

本发明的组合物应用于：

- 替代疗法，适合所有情况的由原发性腺性疾病(阿狄森氏病)引起的或由间脑垂体结构(肿瘤、血管或外科性发病机理)引起的能够导致继发性肾上腺机能低下病的总体肾上腺皮质机能不全；
- 适合所有情况的肾上腺皮质部分缺乏的替代疗法，随后用可的松长时间治疗自身免疫源的慢性疾病；
- 适合常在衰老过程中发现的、所有情况的替代疗法，其中DHEA分

泌的明显减少伴随着临床迹象，例如骨质减少、肌质减少(sarcopenia)、认知行为缺乏(损伤的精神集中、注意力和记忆力)、心境失调和免疫缺损，它们共同构成一种术语“肾上腺机能停滞”所定义的临床现象，其更常称作衰老性疾病；

-在妇女中，这种治疗可以对具有绝经后开始的病症产生积极效果，损伤病症例如是阴道萎缩、性欲缺乏和泌尿失禁；

-在患有肾上腺机能不全的妇女中，这种治疗增强健康和性欲同时极大改善了抑郁和焦虑的水平及其机体相关性(例如疲惫的倾向)；

-在性腺机能减退的男性中，这种治疗可以使恢复正常性功能，预防骨损失和肌肉消瘦，提高瘦肉体重对机体脂肪的比例；在这些患者中，在认知机能和非性欲但雄性相关行为方面可以获得附加的治疗效果；

-在两性中，在糖代谢和脂代谢性疾病中可以获得治疗功效。因为DHEA可以在与肥胖且首先是动脉硬化有关的疾病中提供预防和治疗有效性。

在体外实验数据和流行病学调查的基础上，还可以推断出DHEA对于乳腺癌和胃癌的恶化具有良好作用的能力。

最后，另一报导的生物学效果是激活泪腺分泌的性能，因此可以在干眼病中起治疗作用。

所述治疗可考虑DHEA笼形物形式的DHEA以12.5mg - 50mg/天的剂量口服给药。

为了提供例证，给出下列本发明化合物的制备和相应药物组合物的实施例。

实施例1

向装有回流冷凝器和避光的玻璃反应釜中加入6g(0.0208mol)DHEA和200ml的95%乙醇，将所得混合物加热至47℃直至DHEA完全溶解。

单独地制备10g(0.0102mol) α -环糊精在200ml蒸馏水中的溶液，并且将该溶液加热至47℃。

搅拌下，将47℃的 α -环糊精溶液加入具有相同温度的DHEA溶液内。

缓慢进行上述操作，以防止溶液变浑浊。

得到一种溶液，该溶液几乎澄清或略呈乳白色。

把该溶液转移到预热至50-60℃的真空反应釜内并且保持在这种温度和真空条件下直至得到干燥产物(按照K. F.的残余含水量<0.5%)。

所得干燥产物用60目筛避光过筛。

由此，得到14.8g的笼形物，其中DHEA和 α -环糊精的摩尔比为2:1。

对所得的产物进行溶解度试验和示差扫描量热(DSC)分析。

在本实施例和下列实施例中，溶解度试验是在25℃和搅拌下将相当于60mgDHEA的量的产物分散在100ml双蒸水中。

当产物在水中保持24小时后测定溶解度。发现在100ml水中溶解度为11.5mg。

在DSC分析，发现熔化温度分别为139.8℃和149.3℃，并且熔化热分别为158.09J/g和10.19J/g，由此证明一部分DHEA以笼形物的形式存在并且残余一部分的DHEA为结晶。

相比之下，DHEA本身的溶解温度为150.9并且熔化热为84.2J/g。

实施例2

重复实施例1，不同的是采用3g(0.0104mol)的DHEA和10g(0.0102mol)的 α -环糊精。

得到一种笼形物，其DHEA和 α -环糊精的摩尔比为1:1。

发现产物在水中的溶解度为100ml水中11.3mgDHEA。

发现熔化温度分别为135.2℃和147.5℃，并且熔化热分别为130.18J/g和55.56J/g。

实施例3

重复实施例1，不同的是采用1.5g(0.005mol)DHEA和10g

(0.0102mol) α -环糊精。

所得笼形物具有的DHEA和 α -环糊精的摩尔比为1:2。

产物在水中的溶解度是100ml水中11.7mg的DHEA。

发现熔化温度分别为139.0℃和150.9℃，并且熔化热分别为30.42J/g和11.06J/g。

实施例4

将由3gDHEA和10g α -环糊精组成的粒度小于60目的混合物置于高能胶体磨的研磨室内。

室温下，研磨室用二氯甲烷蒸气饱和，并且将该混合物研磨1小时。

把产物真空处理除去吸附的二氯甲烷，最后用60目筛过滤。

由具有1:1的DHEA和 α -环糊精摩尔比的笼形物组成的产物在水中的溶解度是13.3mgDHEA/100ml水。熔化温度为149.4℃和熔化热为13.62J/g，由此证实DHEA全部为笼形物的形式。

实施例5和6

重复实施例1，不同的是用 β -环糊精(实施例5)和 γ -环糊精(实施例6)代替 α -环糊精。

所得笼形物具有比实施例1的笼形物较低劣的特性。

实施例7

向机械研钵中加入0.3gDHEA和1.0g α -环糊精，随后加入1ml乙醇。

剧烈研磨该混合物直至甲醇完全蒸发。

所得笼形物具有DHEA和 α -环糊精的摩尔比为1:1。

在水中的溶解度为100ml水中11.6mg的DHEA。

熔化温度为149.9℃和熔化热为49.03J/g。

实施例8

重复实施例4，区别仅在于向研磨室内加入10.0g实施例4获得的产物，该产物与1.25g甘氨酸盐酸盐形成混合物。

得到含有甘氨酸作为共溶剂的笼形物。

发现在水中的溶解度是100ml水中12.5mgDHEA。

DCS曲线的特征在于在60-160℃之间具有宽吸热带，由此证实产物无定形化。

实施例9

重复实施例4，区别仅在于向研磨室中加入10.0g实施例4所得的产物和1.0的PEG 4000。

所得产物在水中的溶解度为100ml水中11.0mg的DHEA。

发现熔化温度为149.8℃，获取熔化热为6.61J/g。

实施例10

重复实施例7，区别仅在于把1.0g实施例7所得产物置于研钵中与0.1g甘氨酸盐酸盐混合。

所得产物在水中的溶解度为100ml水中11.8mg的DHEA。

发现熔化温度为149.6℃，并且熔化热为32.86J/g。

实施例11

重复实施例1，不同的是采用3g(0.0104mol)DHEA和10g(0.0102mol) α -环糊精并且在制备DHEA的溶液中加入1.6g甘氨酸盐酸盐。

所得笼形物含有甘氨酸作为共溶剂。

所得产物在水中的溶解度为100ml水中11.7mg的DHEA。

熔化温度分别为140.2℃和149.6℃，熔化热分别为19.9J/g和26.9J/g。

实施例12

重复实施例4，不同的是采用3g(0.0104mol)的DHEA和20g(0.0204mol)的 α -环糊精。

把10g所得产物与1.0g甘氨酸盐酸盐一起加入研磨室内。

得到DHEA和 α -环糊精摩尔比为1:2的、含有甘氨酸作为共溶剂的笼形物。

发现该笼形物在水中的溶解度是100ml水中18.7mg的DHEA。

DCS曲线的特征在于在60 - 160℃内的一个宽、规则吸热带，这表明该体系几乎全部无定形化。

笼形物DHEA - α -环糊精 - 甘氨酸的物理化学特征

对下列样本进行示差扫描量热分析法(DSC)、X射线衍射法和红外光谱：

-纯的脱氢表雄酮(DHEA)

-甘氨酸(Gly)

- α -环糊精(α -Cd)

-三种组分的物理混合物(P.M.)，在笼形物中以相同比例存在(DHEA: α -Cd等摩尔比，存在12.5%w/w的甘氨酸)

-笼形物DHEA- α -Cd-甘氨酸(c-DHEA)，按照实施例11、通过沉淀制得

-笼形物DHEA- α -Cd-甘氨酸(GRc-DHEA)，按照实施例8、通过共研磨制得。

A) DSC分析

采用Mettler TA 4000器和DSC 25池。

纯的DHEA的DSC曲线(图8-DHEA)是一个典型的纯结晶无水物质的热视图(thermal profile)，其特征在于存在单一吸热峰，位于150.9℃，焓变为84.2J/g，这可以归因于其溶化。在较高的温度下，引发的吸热效应很显著，这可以归因于降解现象。

甘氨酸(图9-Gly)的样本的DSC曲线呈现出一个吸热现象，这可归因于其溶化，峰温度为166.3℃，同时焓变为11.6J/g。

α -环糊精的DSC曲线(图10 α -Cd)的特征是，在指定温度范围内

具有一个宽吸热带，同时在150℃附近存在一个强峰，这可以归因于其脱水过程， α -C含有约10%的晶体。

DHEA- α -环糊精-甘氨酸的物理混合物的DSC曲线(如11-P.M.)相当于将其三种组分的热曲线重叠，这表明这些组分自身之间没有相互作用。 α -环糊精的脱水特征的宽吸热带清楚易识别，并且不同于DHEA溶化的吸热峰($T_{*}=149.5^{\circ}\text{C}$)，随后约165℃的肩峰，其可以归因于甘氨酸的溶化。通过把DHEA的溶化峰积分获得的焓值($\Delta H=213.3\text{J/g}$)明显增高，这归因于环糊精脱水现象的部分重叠。

通过沉淀按照实施例11制得的笼形物的DSC曲线(图12-c-DHEA)明显不同于相应的物理混合物(图11-P.M.)，这表明出现相互作用。该曲线的特征在于存在两个不同的吸热峰，分别位于140.2℃($\Delta H=19.9\text{J/g}$)和149.6℃($\Delta H=26.9\text{J/g}$)。温度较高的峰确定地归因于DHEA的溶化，其与笼形物的形成无相互作用；事实上，其温度完全符合在物理混合物中观察DHEA的一个峰($T_{*}=149.5^{\circ}\text{C}$)，因此相当于纯DHEA的峰($T_{*}=150.9^{\circ}\text{C}$)。而，第一个峰应归因于组分之间通过相互作用所生成的新产物的溶化。两个吸热现象的低焓值表明，与简单物理混合物相比体系的结晶度明显降低。

通过共研磨按照实施例8获得的笼形物的DSC曲线(图13-GRc-DHEA)明显不同于物理混合物的和通过沉淀获得的笼形物(c-DHEA)的DSC曲线，其特征在于60-160℃内的一个宽的、规则吸热带。任何其他任何峰的不存在表明在共研磨后三种组分之间的相互作用使该体系几乎完全无定形化。必须强调，达到无定形态非常有利，因为无定形状态的固体产物总比相应的结晶产物具有更好的溶解特征。

B) X射线分析

多种样品的X射线衍射图是通过Philips PW 130衍射表(利用Cu K α 放射)获得，并且在10-50°2 θ 范围内的扫描速率为1°/分钟。

纯的DHEA的X射线光谱(图14-DHEA)是结晶产物的典型光谱，具有平坦的基线和多个结晶度的峰，包括在17.3；18.1；20.6；

21.5; 22.3; 34.5 °2θ处的特别强的峰。

α-环糊精的X射线光谱(图15-α-Cd)也是结晶产物的典型光谱; 可以观察到多个结晶度的峰, 包括在13.8; 16.6; 21; 25.2 °2θ处的特别强的峰。

甘氨酸的X射线光谱(图16-Gly)也是结晶产物的典型光谱; 在16.8; 25.5; 29.5; 34.2; 35.3; 39.5; 42; 46 °2θ观察到结晶度的强峰。

DHEA-α-环糊精-甘氨酸的物理混合物的衍射图(图17-P. M.)表示三种纯组分的光谱的重叠; 可以识别出多个结晶度的峰, 同时角度2θ值类似于由三种组分观察到的那些值, 没有迁移或明显改变。

通过沉淀按照实施例11获得的笼形物的衍射图(图18-c-DHEA)明显不同于相应的物理混合物。观察到峰的强度和数目皆有所减少, 这表明样本的结晶度降低。另外, 与物理混合物相比, 可以观察到某些峰的相对强度的改变, 特别是在18和20.5°2θ处的峰的相对强度增强; 伴随某些峰的迁移, 这种现象证实了新固体结晶相的形成, DSC分析也显示如此。

通过共研磨按照实施例8或的笼形物的衍射图(图19-GRc-DHEA)明显不同于物理混合物和通过沉淀获得的笼形物(c-DHEA)的衍射图。

可以观察到结晶度的峰几乎全部消失, 并且出现无定形产物典型的大起伏带。数个剩余结晶度的峰似乎属于甘氨酸。因此, X射线分析验证了DSC分析的结果, 表明产物被无定形化。

C) 红外光谱

利用IR Perkin Elmer分光光度计983型、在4000 - 600cm⁻¹的范围内以Nujol获得红外光谱。

由于三种组分的谱带的复杂重叠, 从DHEA-α-环糊精-甘氨酸的物理混合物的光谱不可能获得大量的信息, 然而, 其中可以识别出主要的DHEA吸附带。

物理混合物的IR光谱(图23-P. M.)和通过沉淀按照实施例11获

得的笼形物的IR光谱(图24-c-DHEA)对比, 注意到主要谱带几乎全部对应。没有观察到值得注意的位移。最明显不同的是在 1728cm^{-1} 处的谱带的相对强度增高, 这在笼形物中似乎还位移至 1724cm^{-1} 处。

在通过共研磨按照实施例8获得的笼形物的光谱(图25-GRc-DHEA)中, 与物理混合物的光谱的区别更加明显。除了 1728cm^{-1} 处的谱带明显降低(在此位移至 1731cm^{-1})以外, 在 1637cm^{-1} 处可以观察到一个明显的差异, 其强度显著增高并且位移至 1598cm^{-1} 。在 1498cm^{-1} 处还观察到出现了一个谱带并且 1301cm^{-1} 处的谱带位移到更高频(1335cm^{-1})。

虽然由于多组分体系的光谱的复杂性难以作出特别解释, 但这些差异表明在研磨加工之后组分之间出现了强的相互作用。

药理学试验

A) 外源性DHEA的动力学和新陈代谢

进行第一部分的试验目的是验证施用给雄性对象的DHEA的动力学和硫酸结合和生物转化的过程。所述对象按照年龄被分为两组: 一组是年龄为24-32之间的7名年轻对象, 一组是年龄为67-86的10名上了年纪的对象。通过口服途径单剂量给各组中的这些对象施用100mg DHEA。自给药始的0.5、1、2、3、4、6、9、12和24小时测定血液中DHEA、DHEA硫酸盐、总睾酮和 $17\text{-}\beta\text{-}$ 雌二醇的水平。利用最大 δ (达到的最大峰, 减去基础值)的参数和曲线下面积(三角测量体系)的参数进行评价。

这些结果显示:

- 1-两组中外源性DHEA给药后的DHEA血液水平峰是在给药后约1小时出现。上了年纪的对象中对给药的反应明显更高。
- 2-两组中外源性DHEA给药后的DHEA硫酸盐血液水平峰是在给药后约2小时出现。上了年纪的对象中对给药的反应明显较高。
- 3-在反应-给药曲线中, DHEA硫酸盐和DHEA的摩尔比没有显示出显著差异。

4-DHEA给药之后, 当对比DHEA给药后和安慰剂给药后的结果时, 在年轻对象中睾酮水平的分布图没有发生任何实质性的变化。然而, 在上了年纪的对象中这种差异在统计学上很明显(双向ANOVA统计学分析)。

5-17- β -雌二醇的血药水平也出现相同的现象。

这些结果提出下列解释:

a) 通过降低上了年纪的人中基础状态下发现的上述类固醇类化合物的血液水平可以导致更高的DHEA和DHEA硫酸盐的生物利用度。该现象的第二种解释可能是两组中的代谢清除率不同。

b) 根据发现的摩尔比, 两组中的硫酸结合过程几乎相同。

c) 仅在上年纪的人中向睾酮和17- β -雌二醇的生物转化很明显。这似乎很可能是因为睾酮的基础血液水平在定向外周生物转化中起决定性作用, 当睾酮水平较低时这种作用更加巨大。

B) 外源性DHEA笼形物的动力学和新陈代谢

进行第二部分的试验目的在于比较本发明DHEA笼形物给药和DHEA给药的效果。

以随机方式并且相距5天, 对一组年龄在62-63之间的男性对象(平均年龄82.3, 标准偏差11.3, 标准误差4.6)给予25mg DHEA和实施例4制得的笼形物形式的DHEA。利用在A点中所述的方法测定DHEA、DHEA硫酸盐、总睾酮和17- β -雌二醇的血液水平。根据在图1-7中定量的结果显示:

1-在DHEA笼形物给药后DHEA和DHEA硫酸盐的血液水平比与DHEA本身给药更高。

2-DHEA笼形物给药后DHEA硫酸盐和DHEA在血液中的摩尔比更高, 虽然该差异未达到统计学意义的限度。

3-DHEA向睾酮的生物转化表现出在两种不同给药之后非常相同的行为, 虽然较高的DHEA笼形物的生物利用度会明显导致血液水平较高。

4-在DHEA笼形物给药之后获得的DHEA向17- β -雌二醇的生物转化

明显高于DHEA本身给药后的生物转化。如果考虑到雌激素对心血管系统的保护能力,这种发现在临床观点上看是十分重要的。

相对于药理学试验的附图说明

图1表示DHEA本身(圆柱A)和DHEA笼形物(圆柱B)给药之后DHEA的血液水平,以ng/ml表示。该测量采用最大 δ 法。

图2表示DHEA本身(圆柱A)和DHEA笼形物(圆柱B)给药之后DHEA的血液水平,以ng/ml表示。该测量采用曲线下面积方法。

图3表示DHEA本身(圆柱A)和DHEA笼形物(圆柱B)给药之后DHEA硫酸盐的血液水平,以mcg/dl表示。该测量采用最大 δ 法。

图4表示DHEA本身(圆柱A)和DHEA笼形物(圆柱B)给药之后DHEA硫酸盐的血液水平,以mcg/dl表示。该测量采用曲线下面积方法。

图5在DHEA本身(曲线A)和DHEA笼形物(曲线B)给药之后,血液中DHEA硫酸盐和DHEA之间的摩尔比,其为时间(小时)的函数。

图6表示在DHEA本身(曲线A)和DHEA笼形物(曲线B)给药之后,睾酮在血液中的水平以ng/dl表示为时间(小时)的函数。

图7表示在DHEA本身(曲线A)和DHEA笼形物(曲线B)给药之后,17- β -雌二醇在血液中的水平以pg/ml表示为时间(小时)的函数。

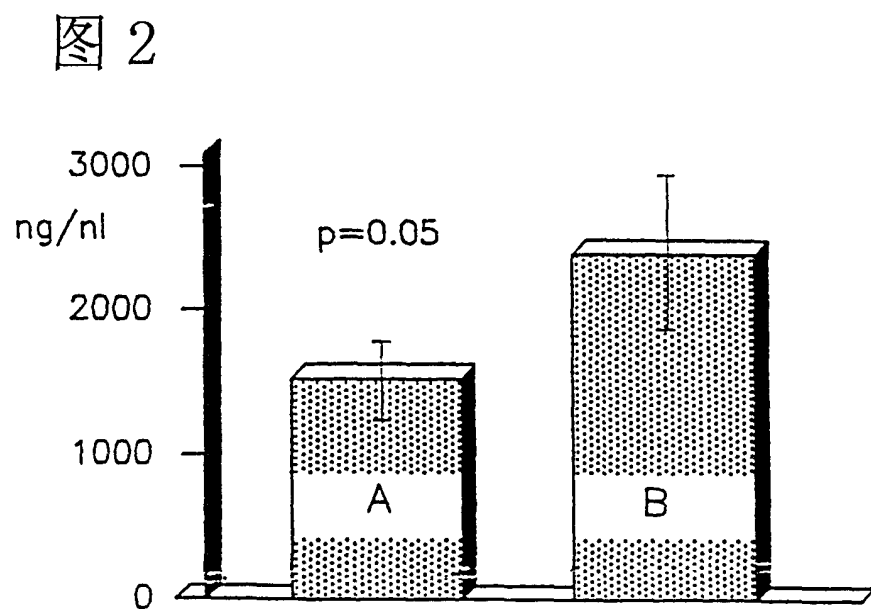
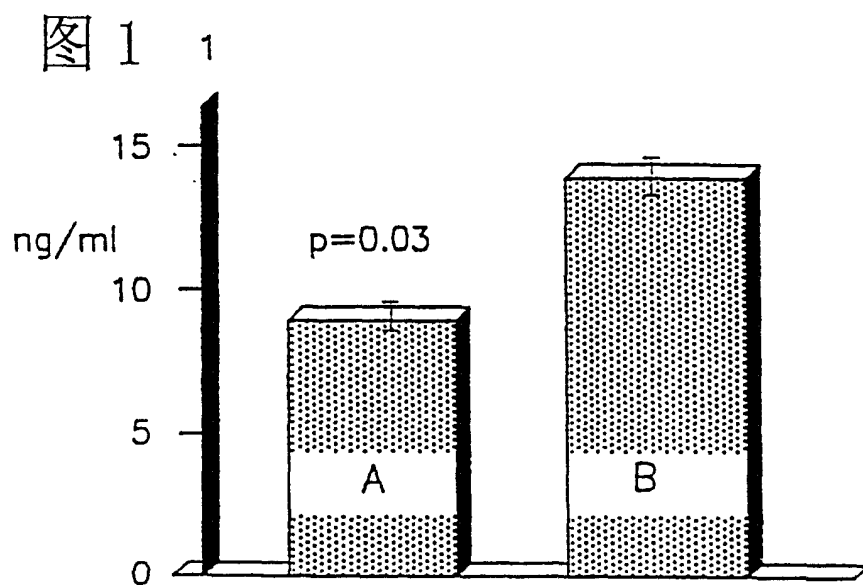


图 3

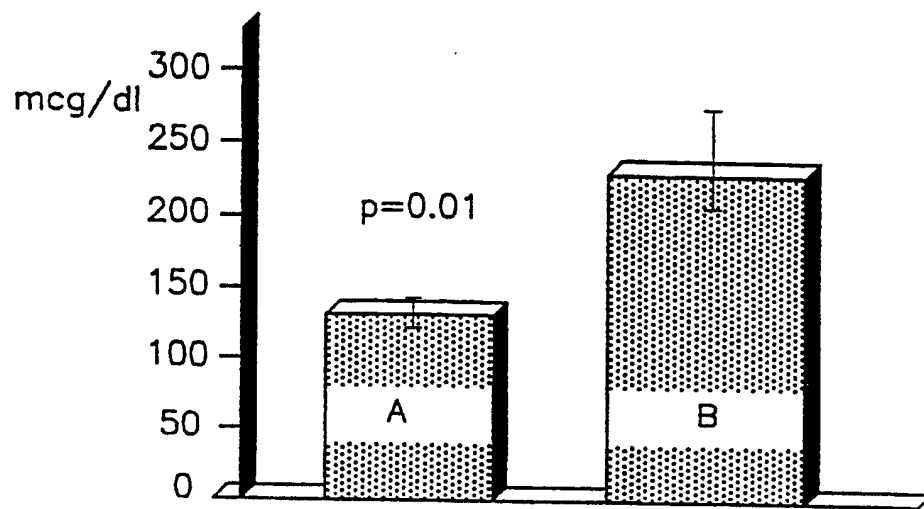
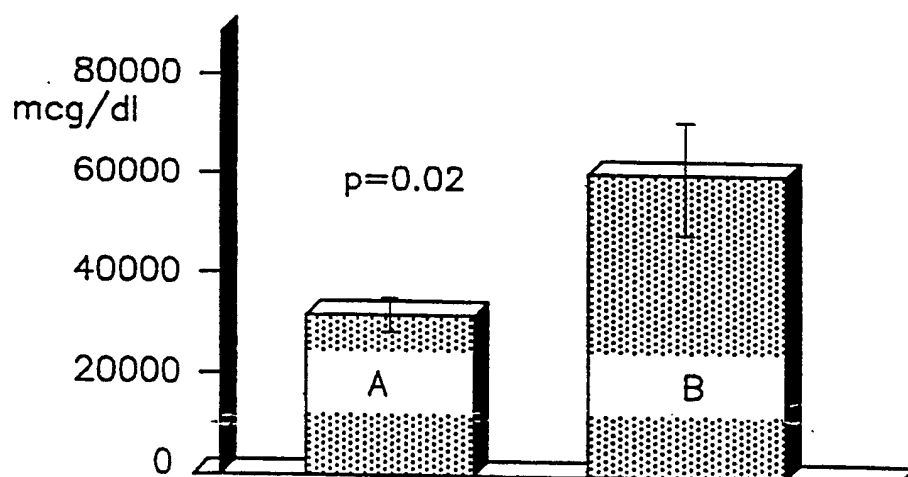
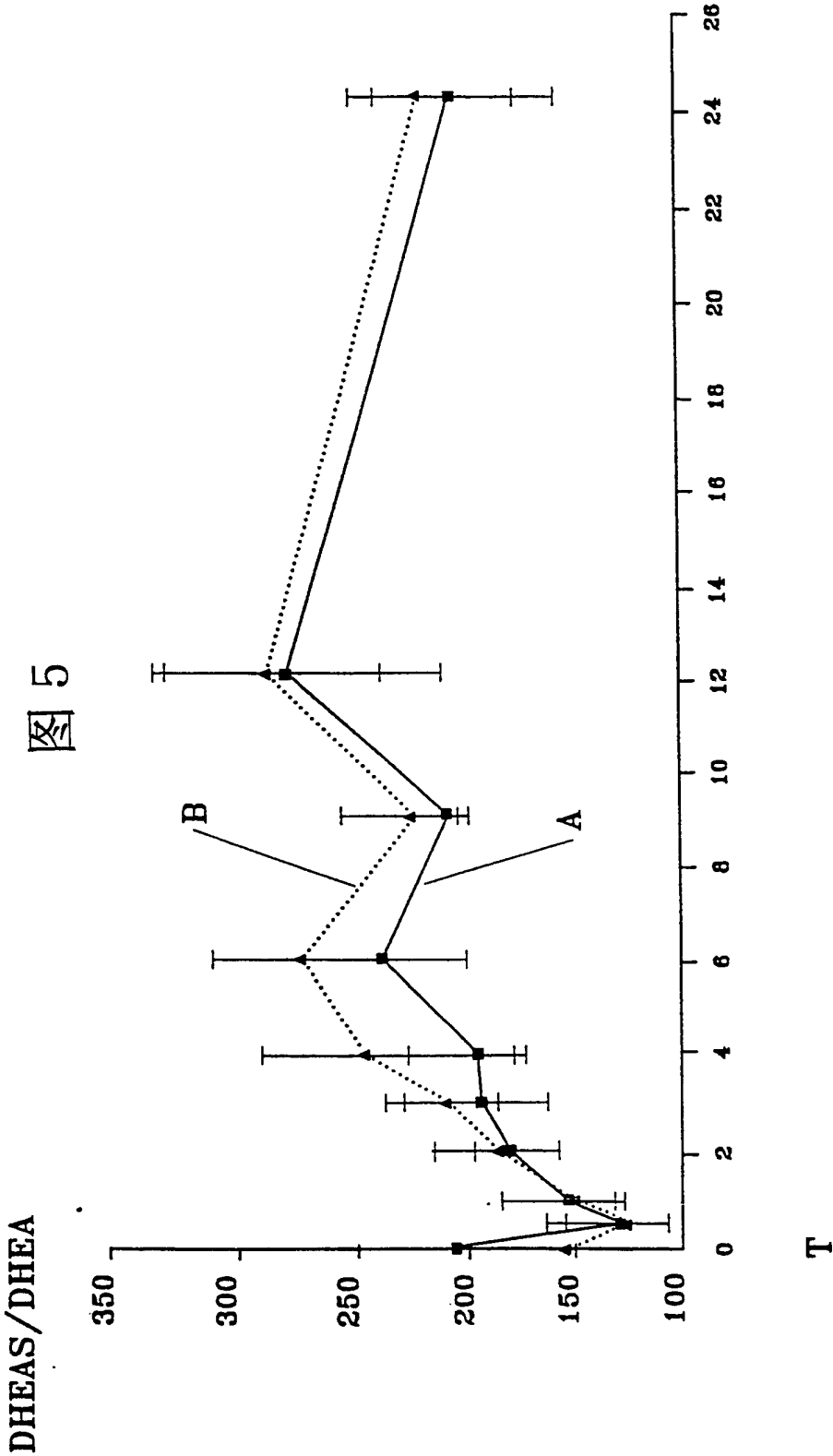


图 4





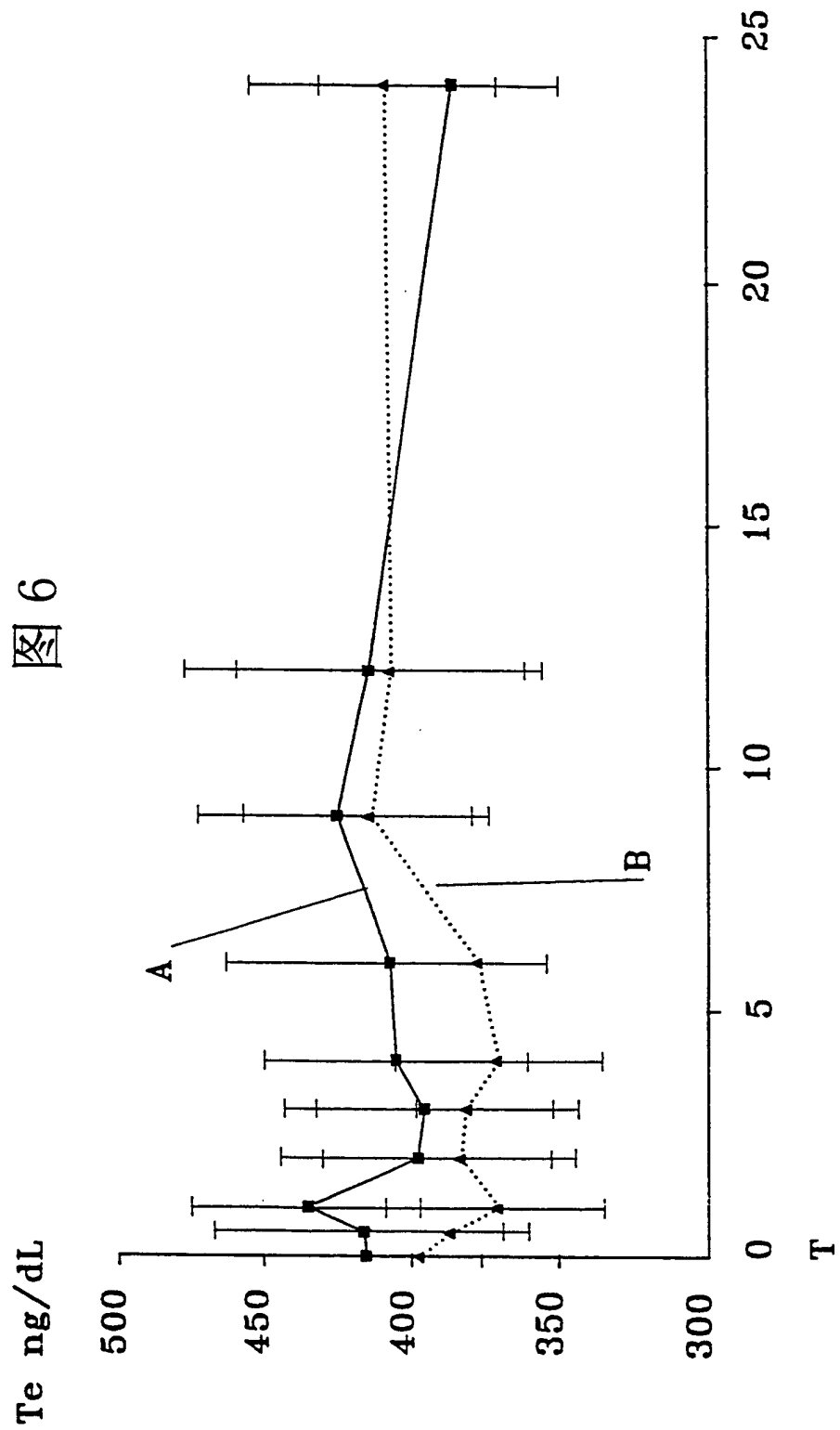
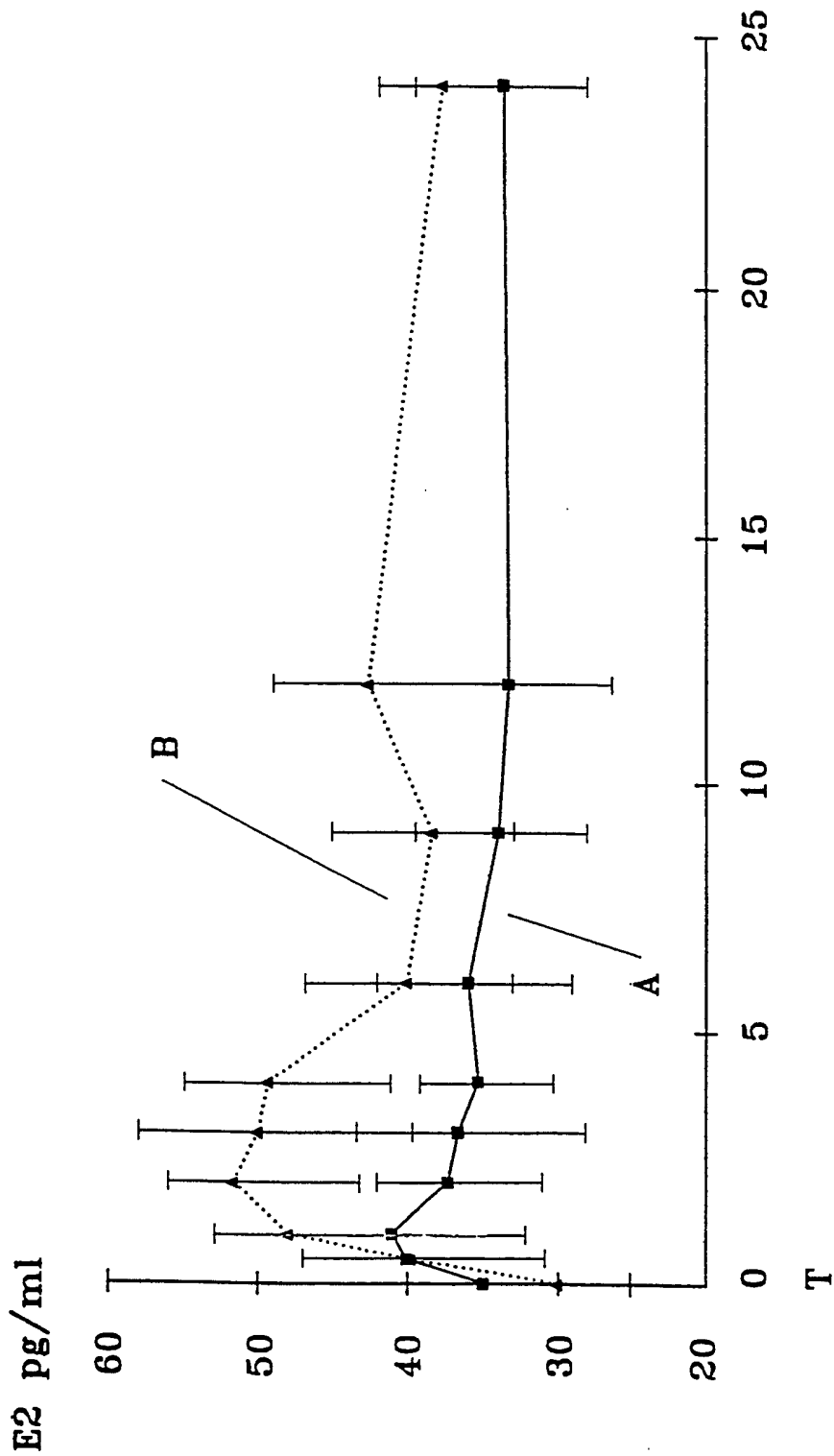


图 6

图 7



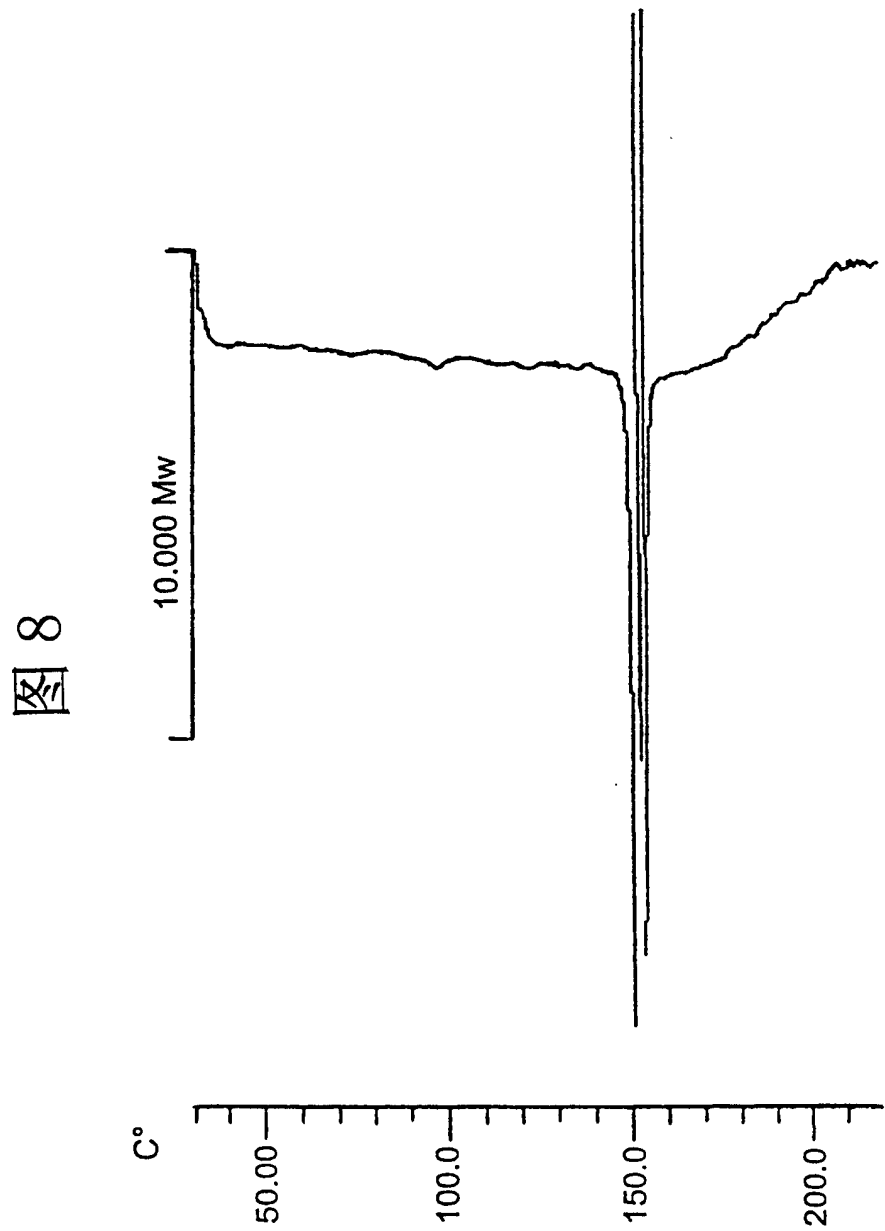


图 9

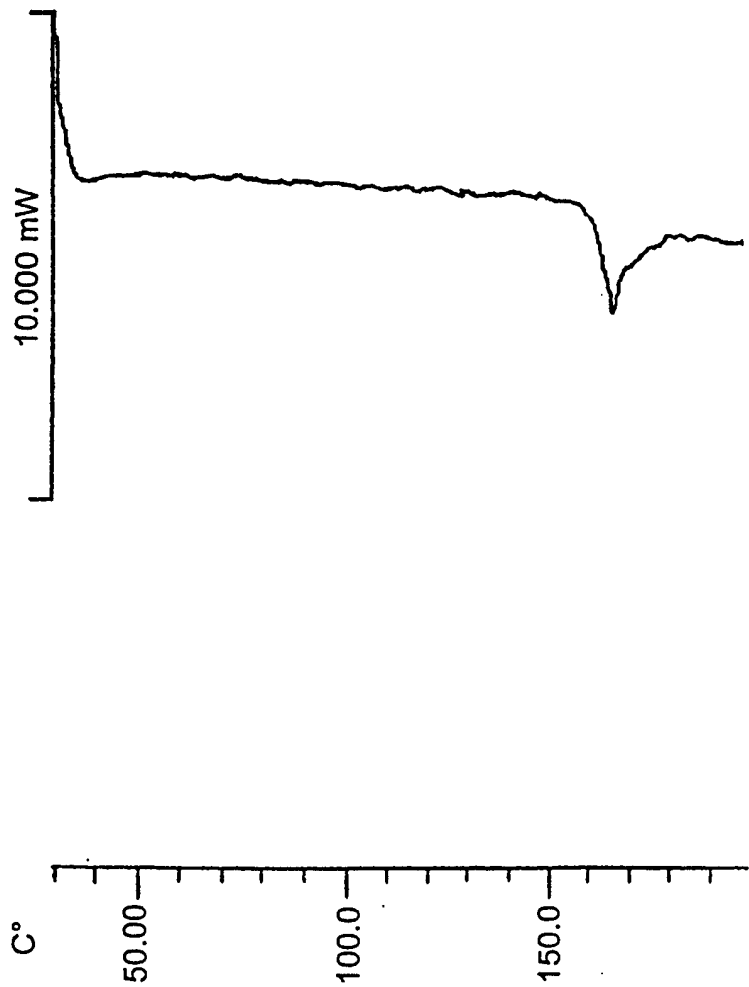
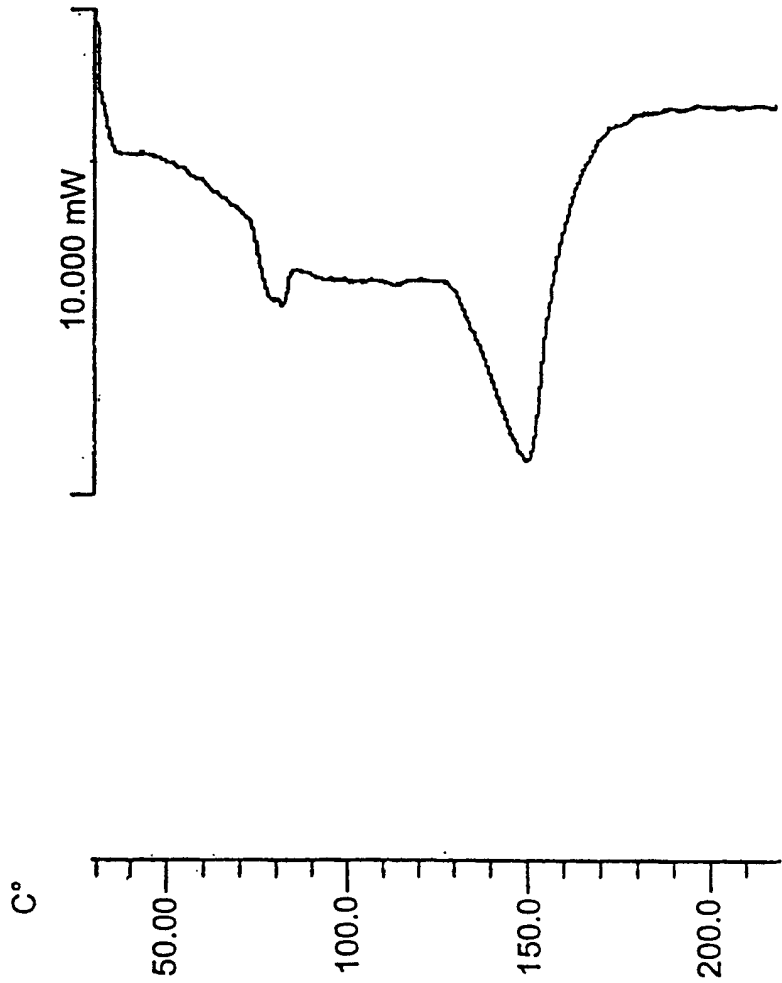
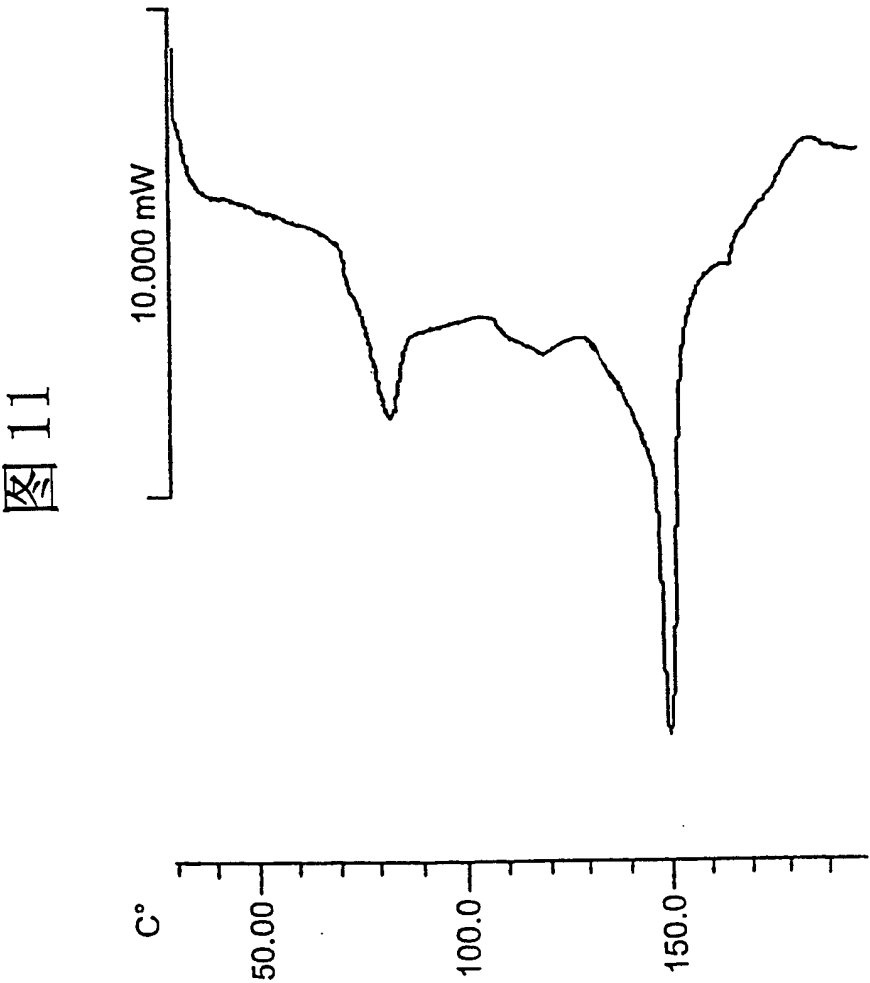
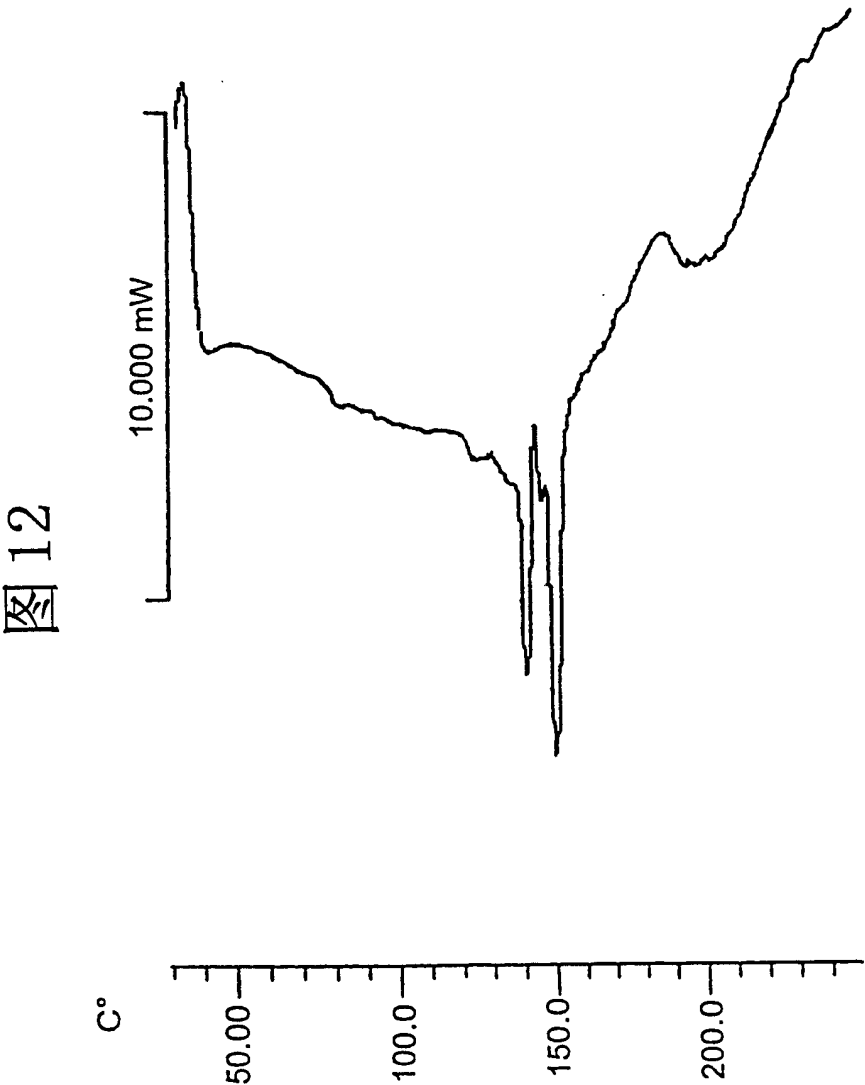


图 10







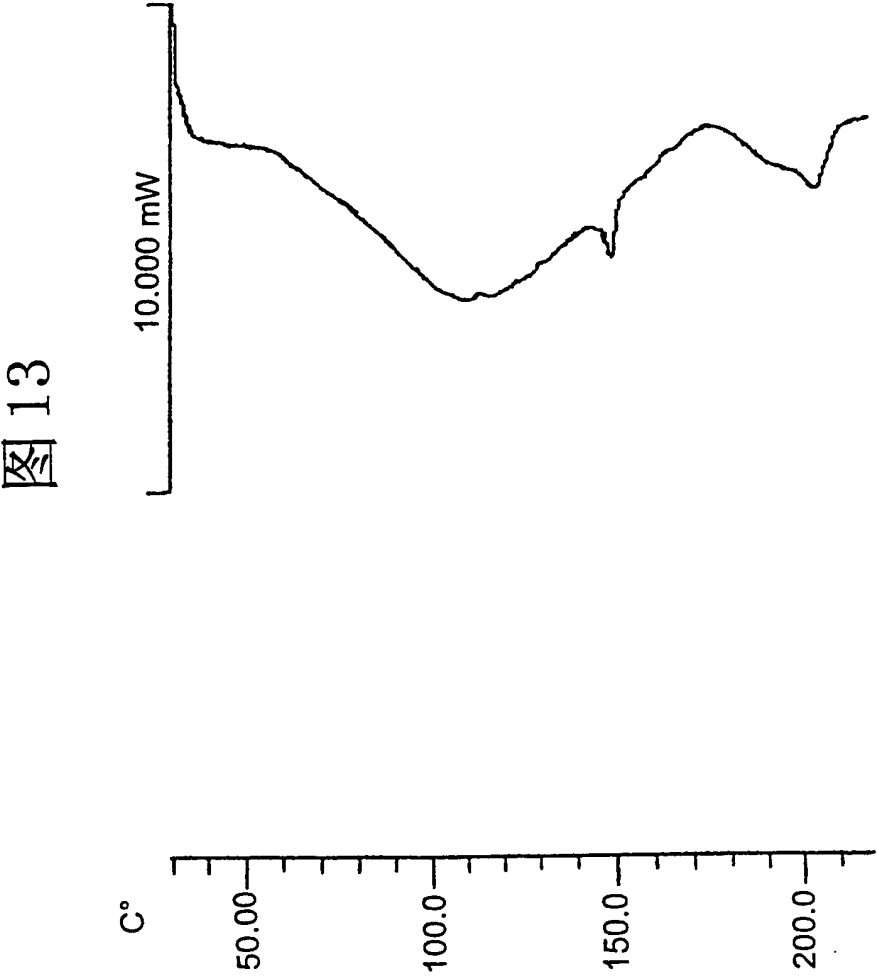


图 14

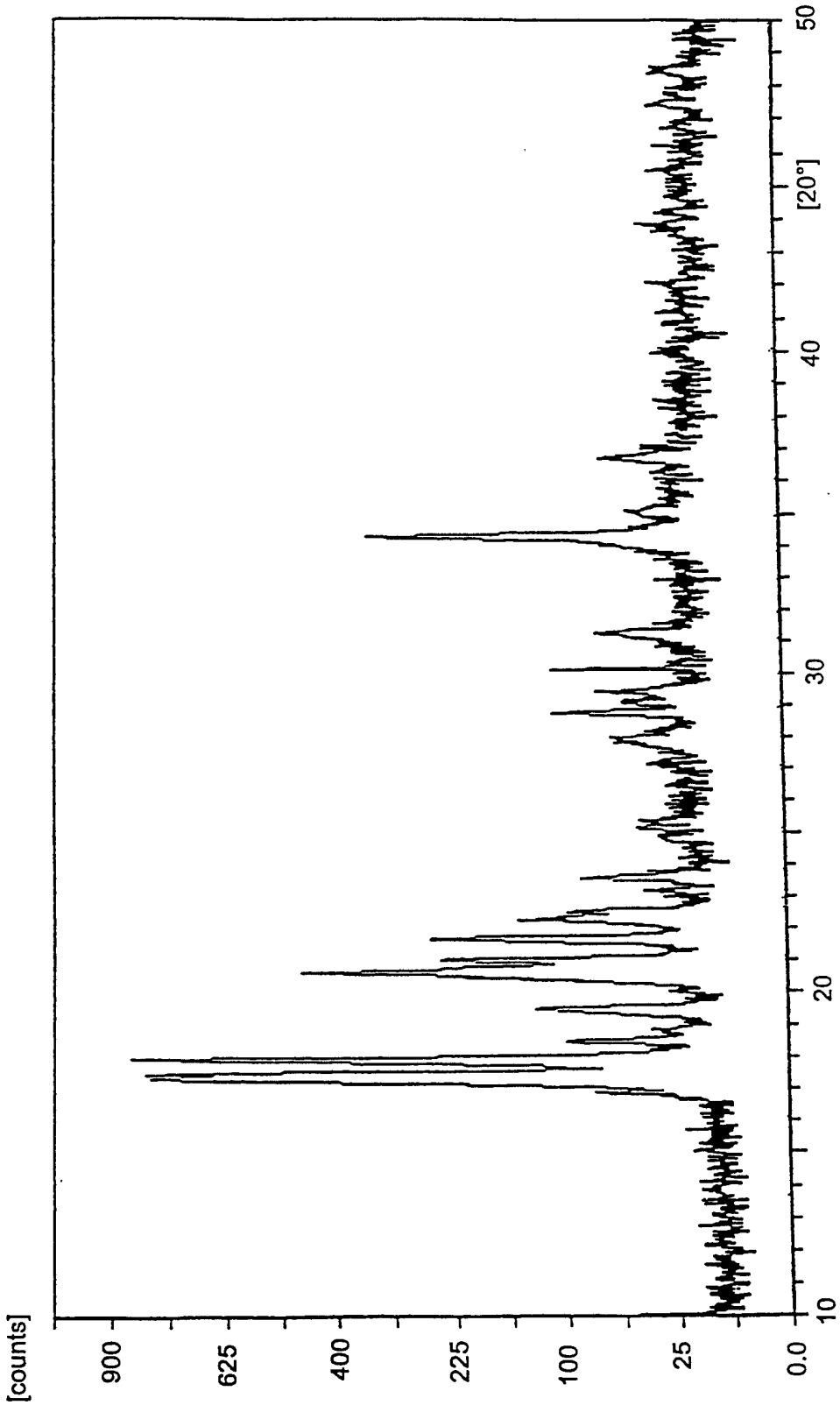


图 15

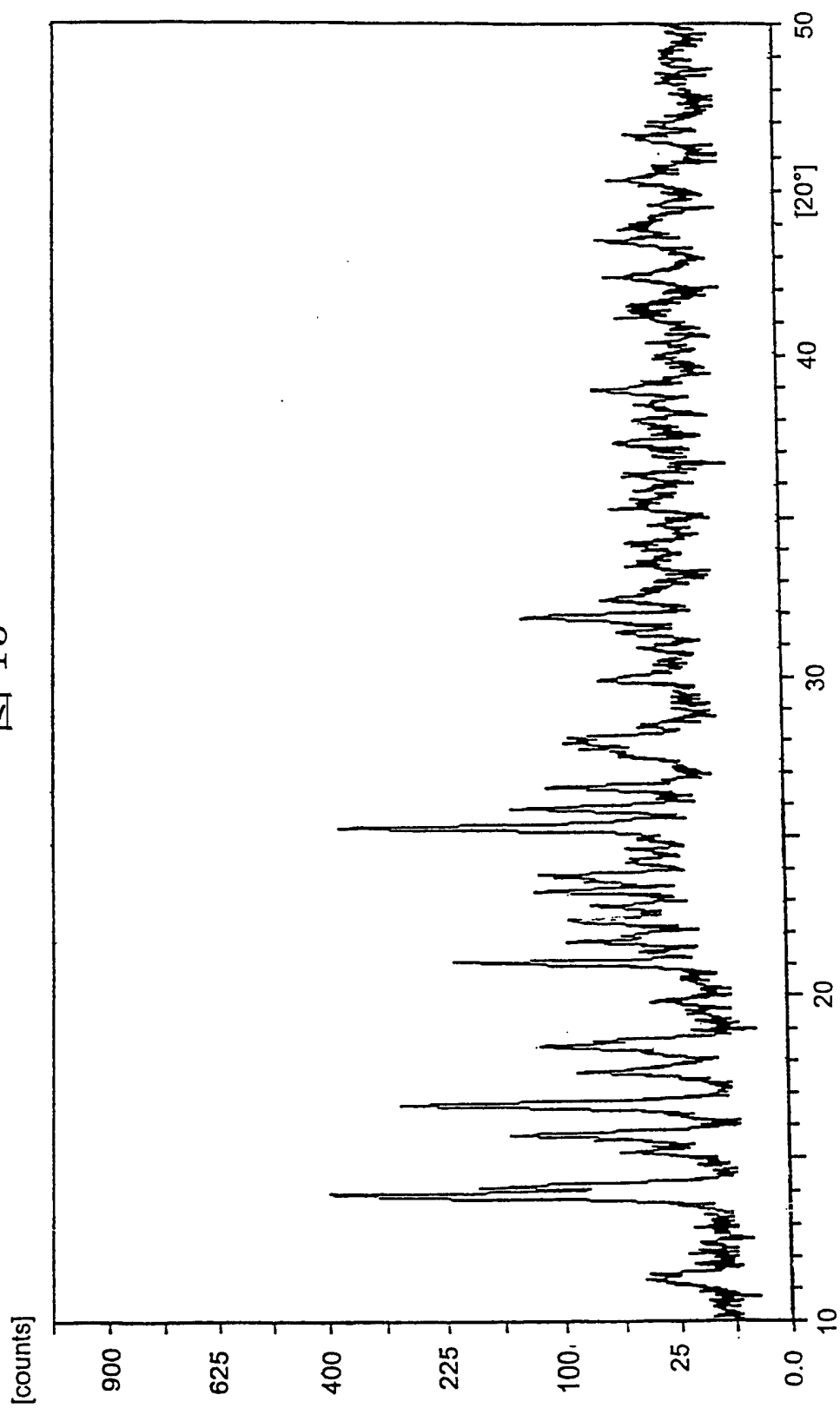


图 16

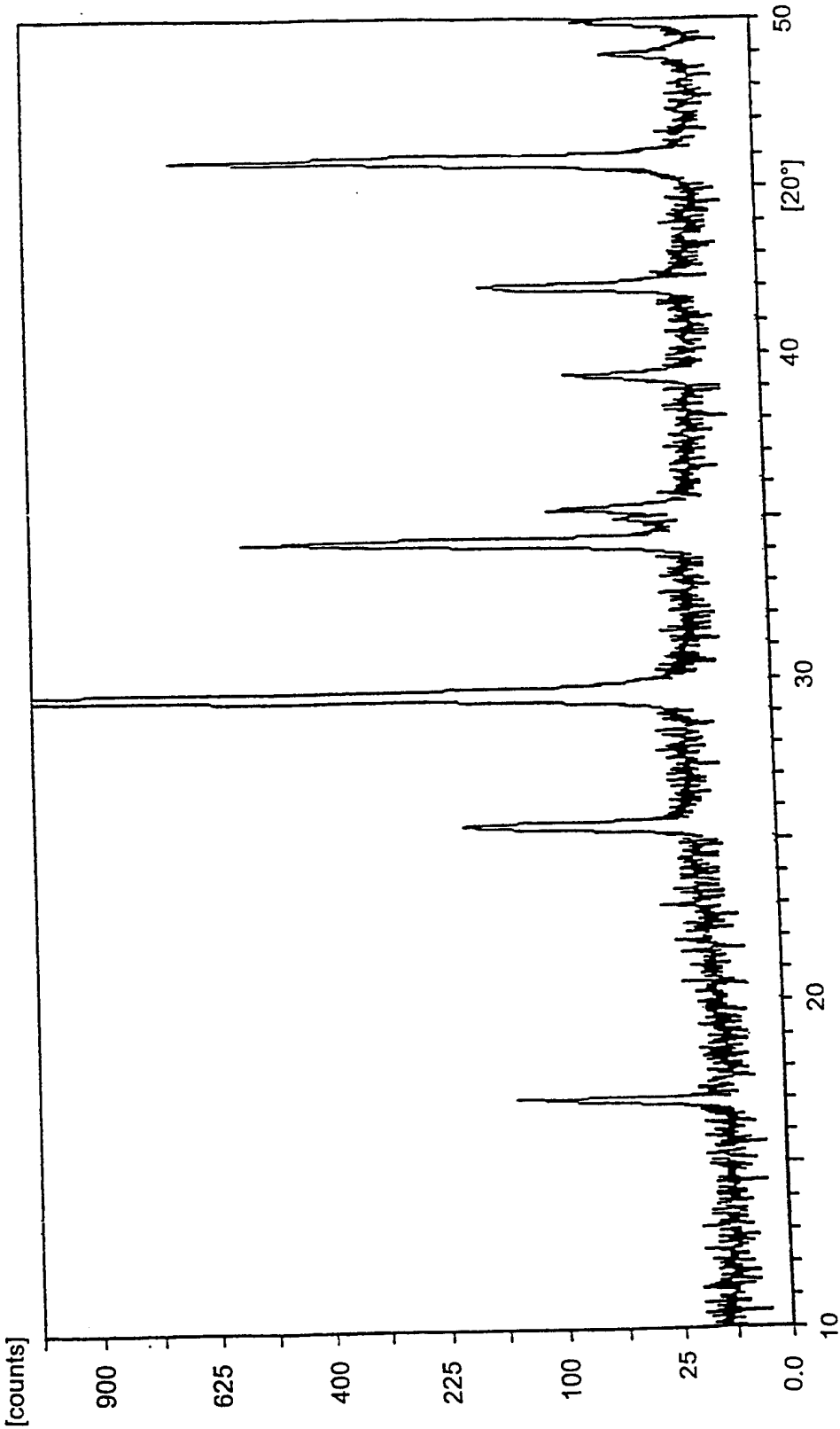


图 17

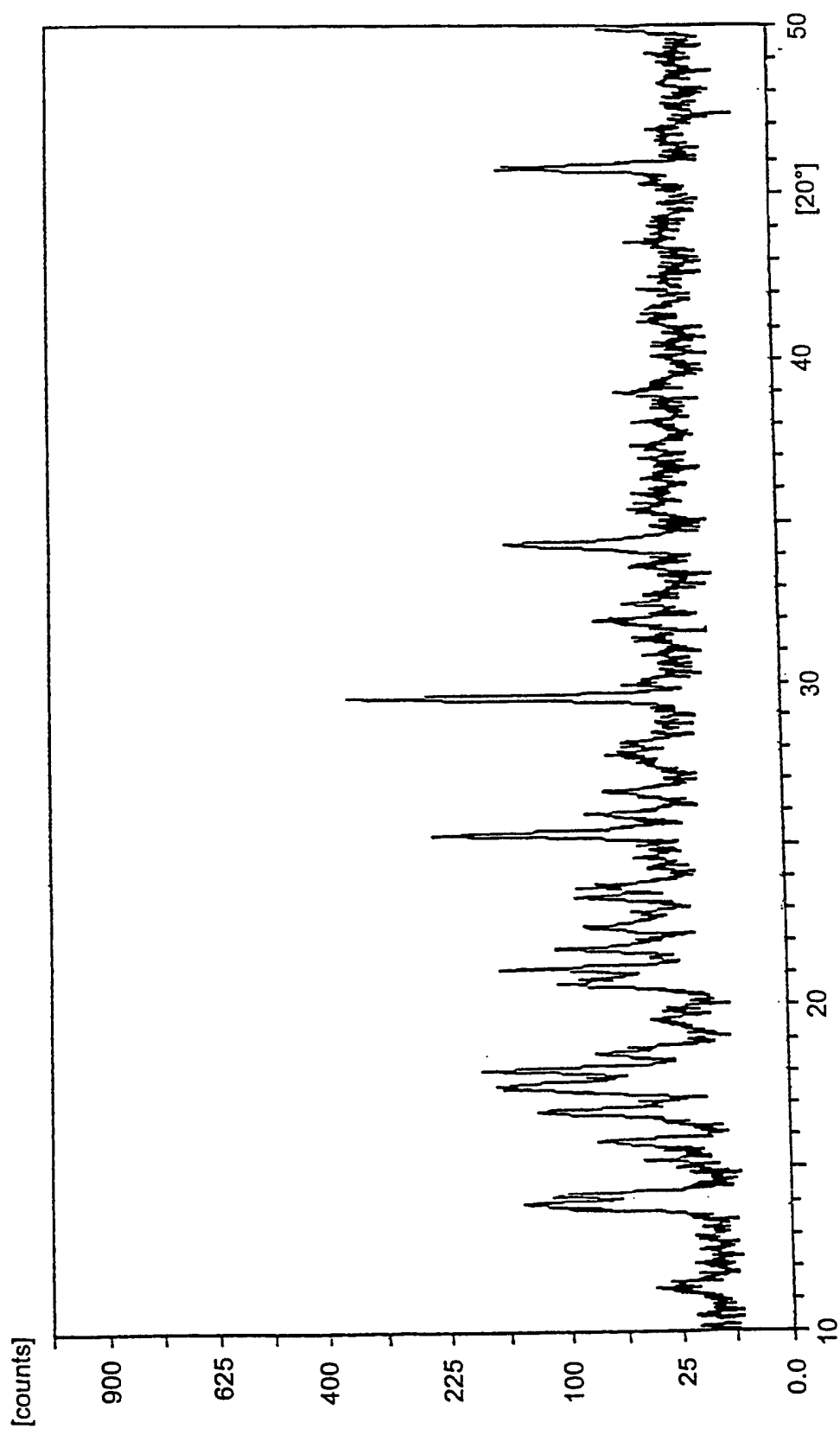


图 18

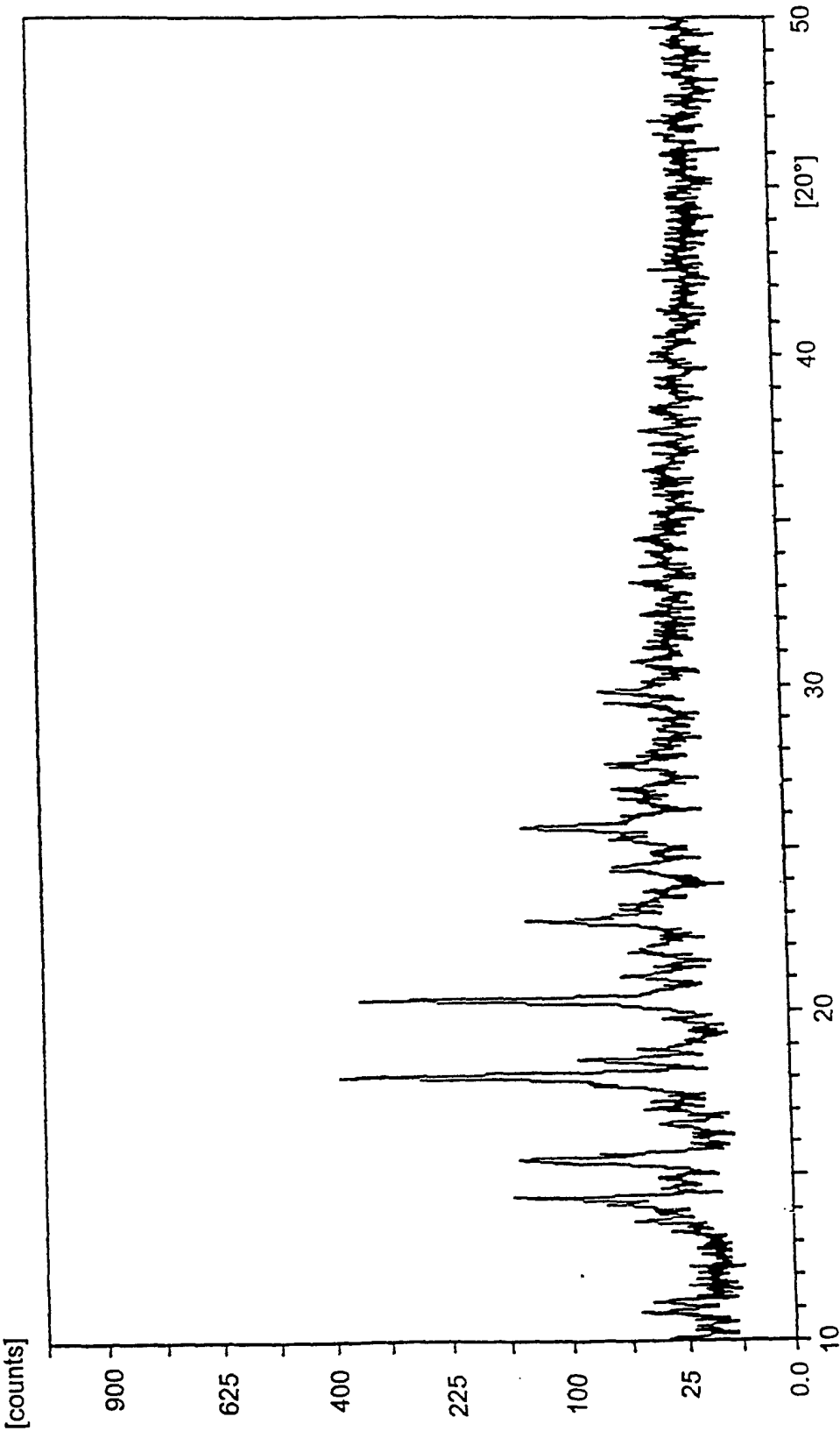
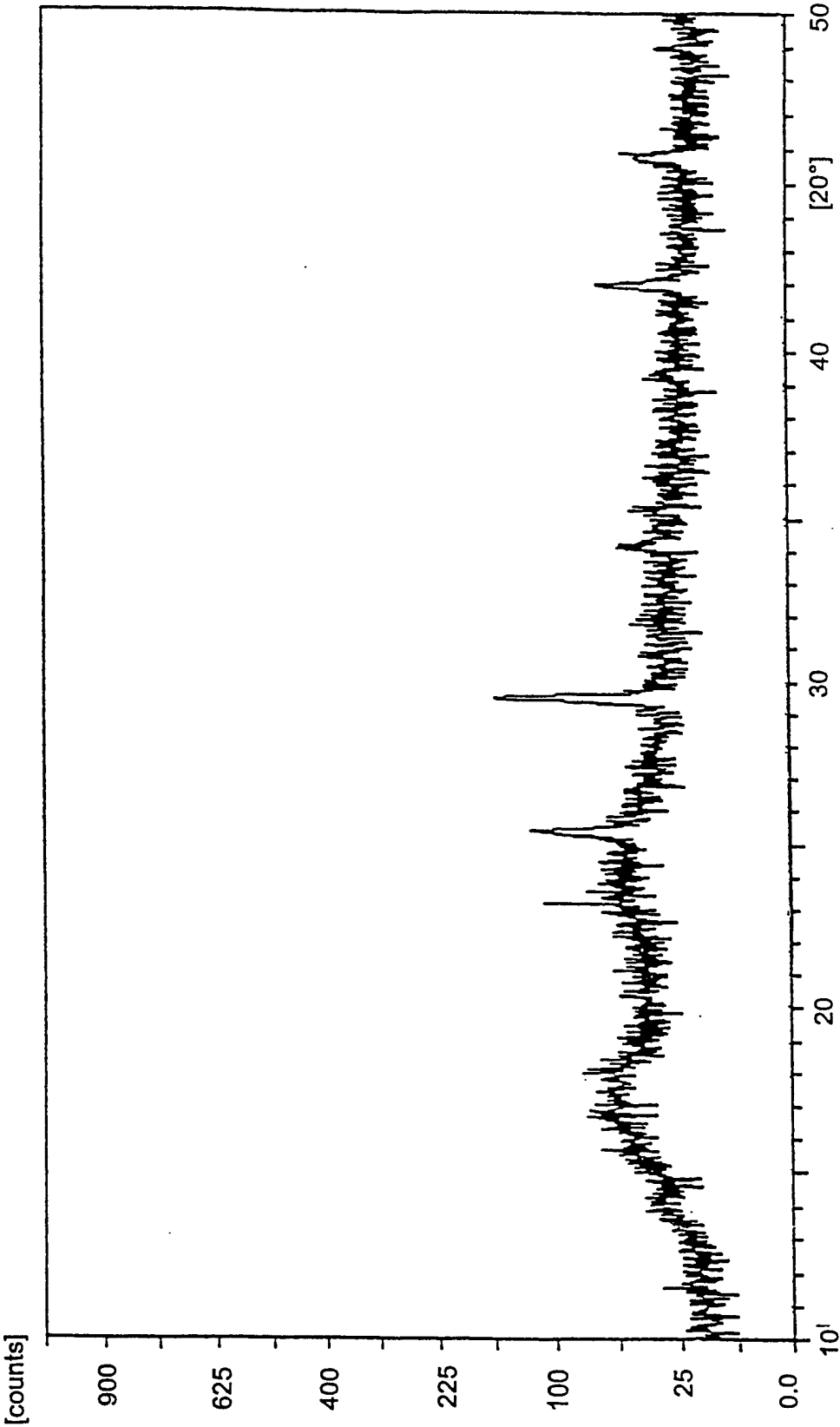


图 19



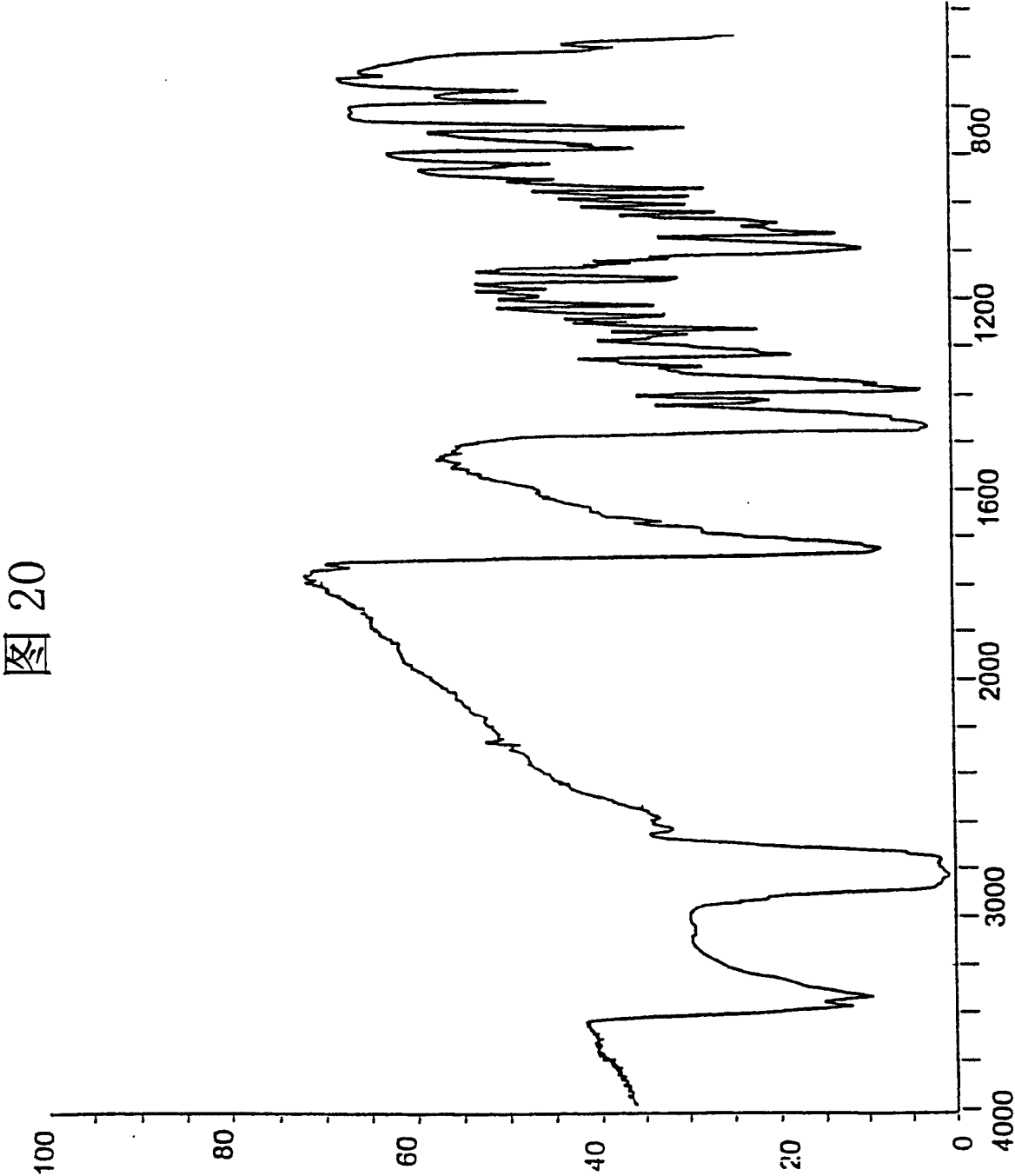
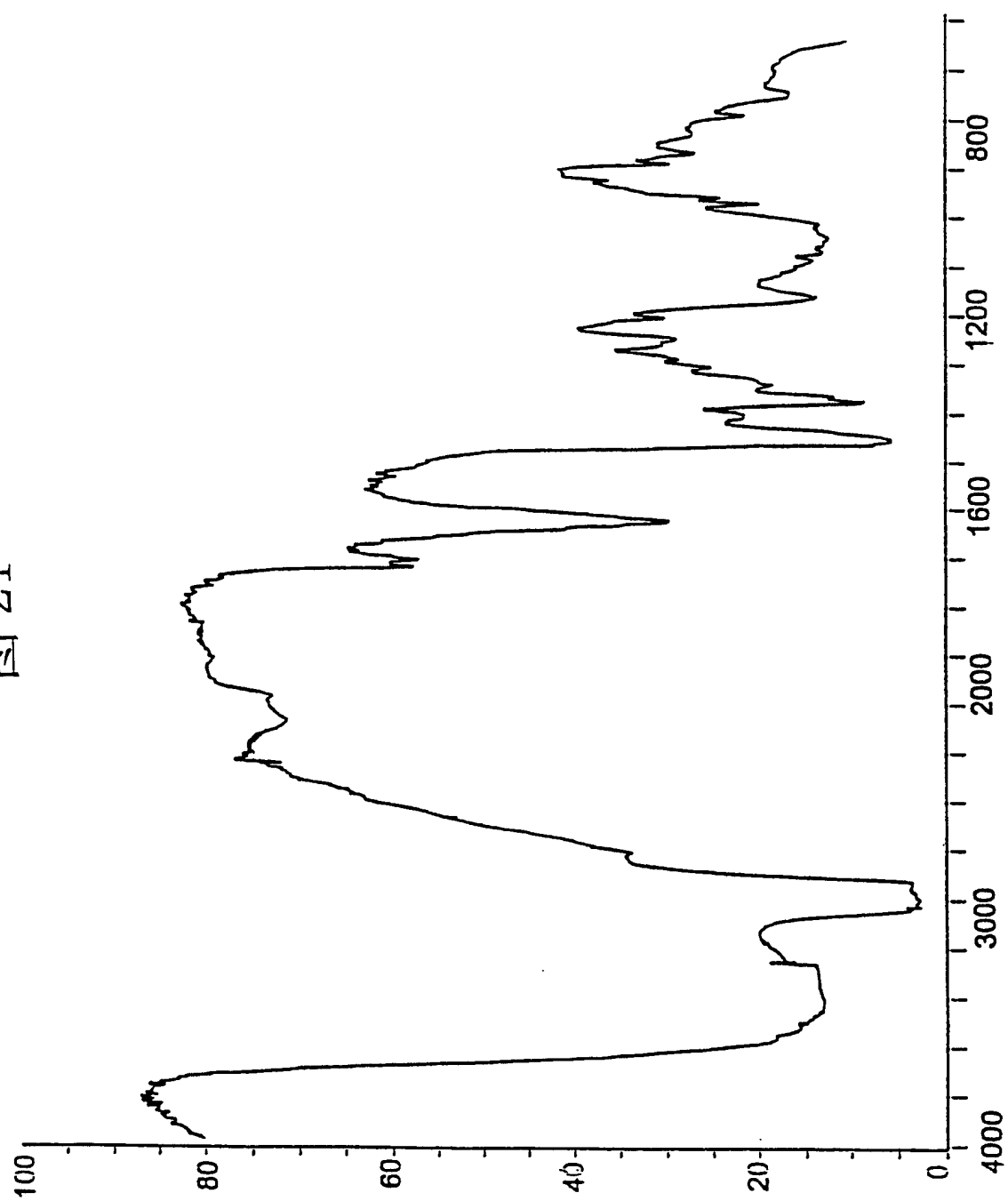


图 21



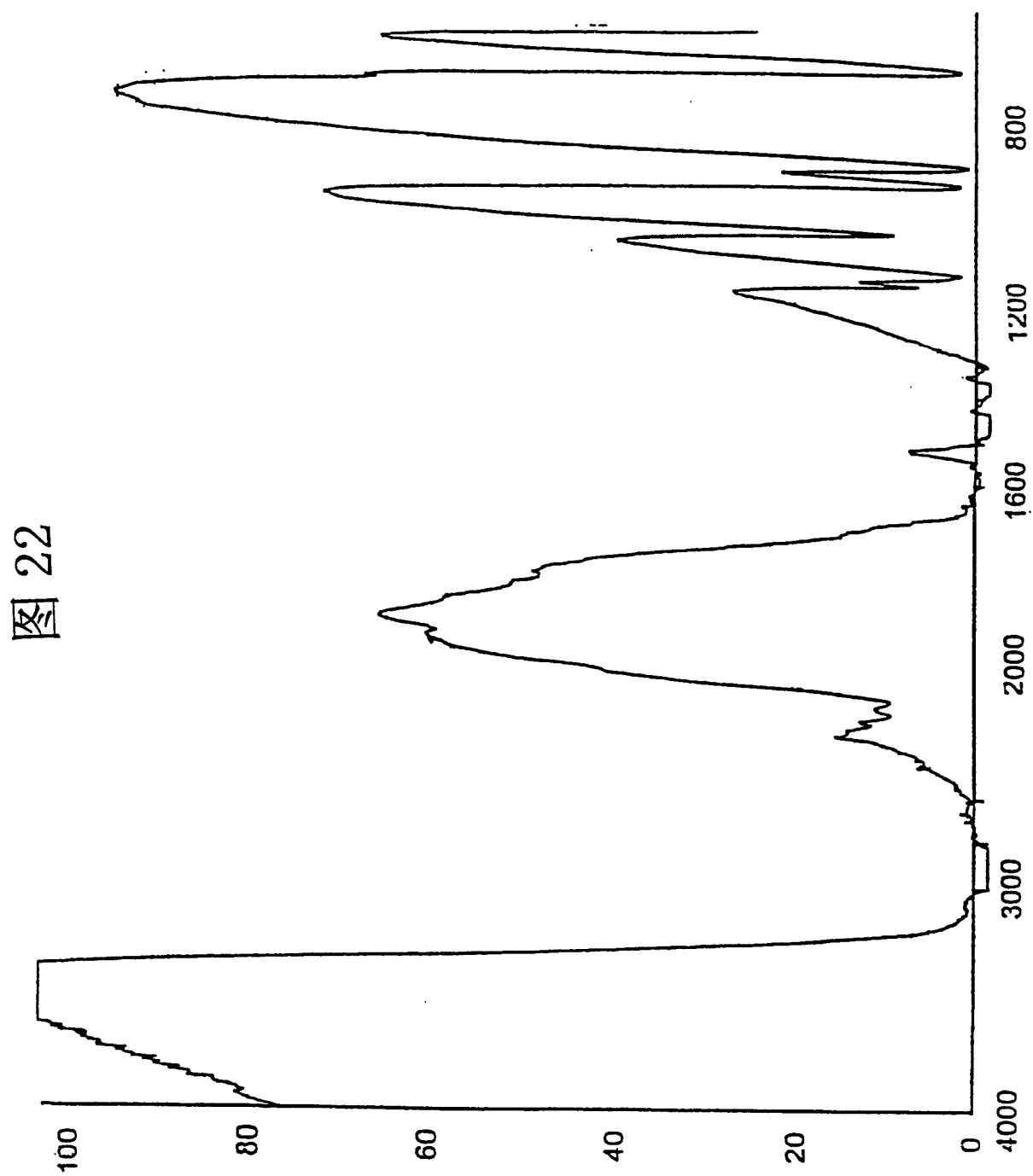
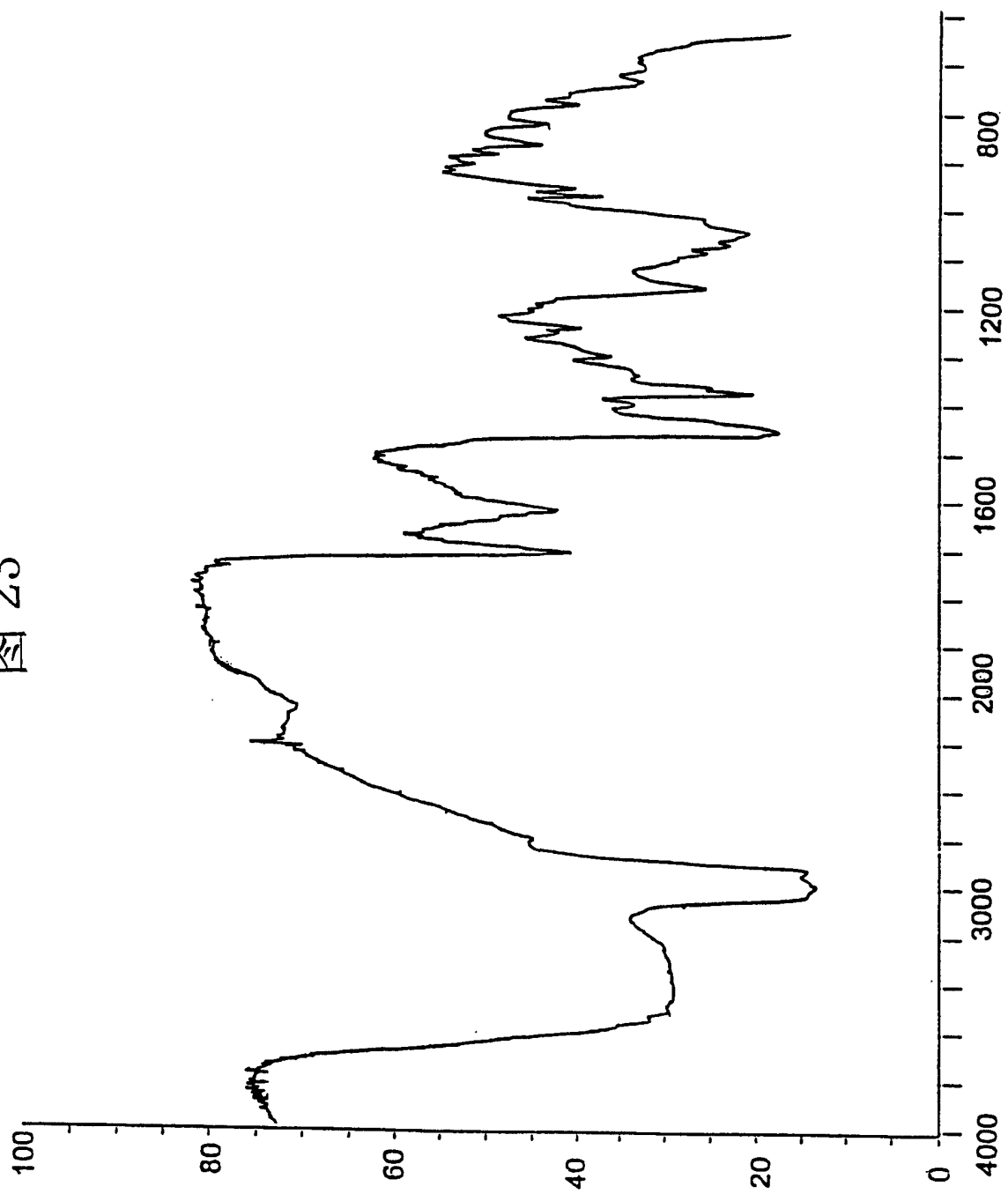


图 23



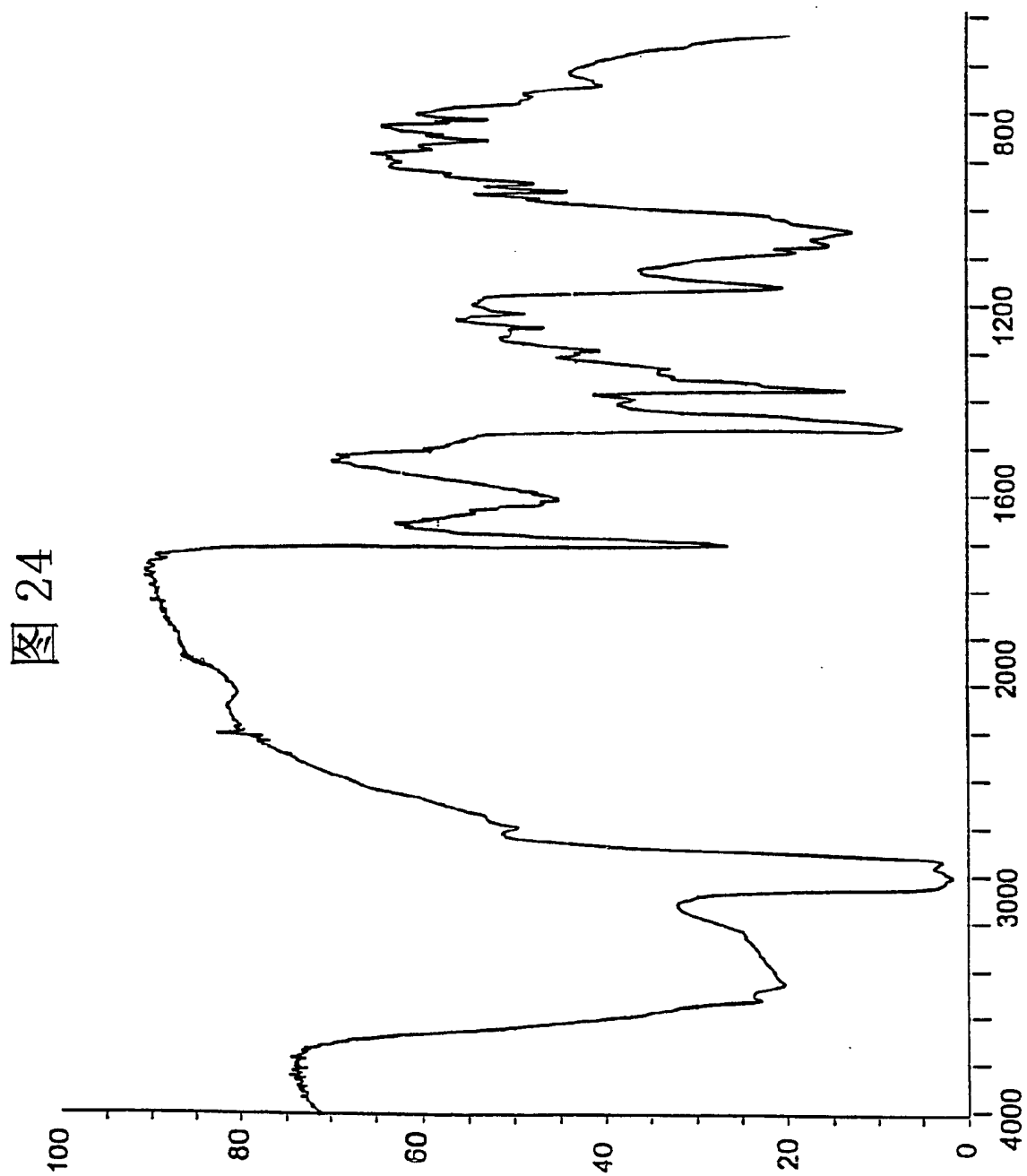


图 25

