

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03812362.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 2 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1298330C

[22] 申请日 2003.5.23 [21] 申请号 03812362.2

[30] 优先权

[32] 2002.5.30 [33] EP [31] 02077126.7

[86] 国际申请 PCT/EP2003/050192 2003.5.23

[87] 国际公布 WO2003/101539 英 2003.12.11

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.29

[73] 专利权人 欧加农股份有限公司

地址 荷兰奥斯

[72] 发明人 H·德尼耶斯

H·A·A·范德尔伍尔特

D·雷森

[56] 参考文献

W00160376A1 2001.8.23

W00215938 A 2002.2.28

审查员 沈丽鸽

[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 郭建新

权利要求书 1 页 说明书 19 页 附图 15 页

[54] 发明名称

自我施用的油性溶液的避孕注射

[57] 摘要

本主题发明提供了一种用于向受治疗者注射的呈油性溶液形式的药物制剂，它包含溶于药物上可接受的油性介质中的避孕上和/或治疗上有效量的长效孕激素和避孕上和/或治疗上有效量的长效雄激素，其中所述注射是由受治疗者自己用无针器械、小针器械或预先填充的皮下注射器进行施用的。

1. 用于向受治疗者注射的药物上可接受的油性溶液，该溶液包含溶于药物上可接受的油性介质中的长效孕激素和 25-200mg/ml 的 7- α -甲基-19-去甲睾酮的具有 C6 ~ C12 脂肪链长度的酯。

2. 按照权利要求 1 的溶液，其中所述长效孕激素是具有 C7 ~ C15 脂肪链长度的酯。

3. 按照权利要求 2 的溶液，其中所述长效孕激素是孕激素的酯，所述孕激素选自由炔孕酮、炔诺酮、地美炔酮、异炔诺酮、诺孕烯酮、利奈孕酮、炔诺醇、炔诺孕酮、左炔诺孕酮、去氧孕烯、孕二烯酮、烯丙雌醇、依托孕烯和地诺孕素组成的组。

4. 按照权利要求 3 的溶液，其中所述孕激素的酯是依托孕烯十一酸酯。

5. 按照权利要求 1 的溶液，其中所述 7- α -甲基-19-去甲睾酮的酯是 7- α -甲基-19-去甲睾酮十一酸酯。

6. 按照权利要求 1 的溶液，其中所述油性介质是花生油或十一酸乙酯。

7. 各自用于受治疗者自己注射给药的无针器械、小针器械或预先填充的皮下注射器，包含小于 1 毫升的按照权利要求 1 的溶液。

自我施用的油性溶液的避孕注射

发明领域

本主题发明涉及（男性和女性）避孕和（男性和女性）激素替代疗法（HRT）的领域。

背景

对世界范围的生殖健康而言，男人和女人的避孕方法都是重要的。

但是，现在还没有有效果和有效率的男性避孕方法可适用。

男性避孕寻求通过抑制促性腺素黄体生成素（LH）和促卵泡素（FSH）而抑制精子发生。这导致睾丸内睾酮的耗竭和精子发生的停止。

给予孕激素导致垂体促性腺素的剂量依赖性抑制，从而导致睾酮水平的降低和精子发生的可逆抑制。需要外源性雄激素来补偿所减少的睾酮水平。以同样的方式，可完成男性 HRT，导致睾酮被外源性雄激素替代，所述外源性雄激素比内源性雄激素对前列腺更安全。

孕激素和雄激素一起用作男性避孕药的应用是已知的（Guerin 和 Rollet (1988), International Journal of Andrology 11, 187-199）。

但是，尚未提示依托孕烯的特定酯在男性避孕和 HRT 中的应用。

另外，孕激素和雌激素一起用于女性避孕的应用是已知的（M. Tausk,

J. H. H. Thijssen, Tj. B. van Wimersma Greidanus, “Pharmakologie der Hormone”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986)。

孕激素被广泛地用于女性避孕和女性 HRT 中。在避孕中，最广泛被应用的是孕激素-雌激素的组合口服避孕药。给予这类组合产生许多效果：它阻止排卵，它干扰子宫内膜的阶段发育（这减少成功植入的机会），以及它使宫颈粘液变得这样的粘以至于它妨碍精子穿入。大多数的单纯孕激素丸（POP's）仅仅针对上面最后提到的效果。

女性 HRT 旨在补充内源性雌激素用于治疗围绝经期和绝经后的不适（热潮红、阴道干燥），以及用于预防长期雌激素缺乏的症状。后者包括骨质疏松、冠状动脉疾病、泌尿生殖失禁和可能还包括阿尔茨海默氏病和结肠直肠癌。长期无节制的雌激素给药的缺点是子宫内膜增生的相关增加，它反过来可增加子宫内膜癌的风险。为此，因为它们的减少子宫内膜上皮细胞的增生活性和诱导分泌转化的能力，在长期治疗方案中，共服孕激素。

但是，尚未提示依托孕烯的特定酯在女性避孕、女性 HRT 和治疗/预防妇科学疾病中的应用。

也没有公开过关于自我注射的男性或女性避孕/HRT 方案，自我注射将产生高顺从性水平。在避孕应用中顺从性可能是最重要的因素；没有好的顺从性即使最好的避孕药也是没有效果的。

因此，需要一种男性和女性避孕药，它在进行避孕的男性和女性受治疗者中将具有高的顺从率。

高顺从性取决于没有副作用和没有局部反应的不频繁的、无痛的给药。

发明概述

本主题发明提供了一种用于向受治疗者注射的呈油性溶液形式的药物制剂，该制剂包含溶于药物上可接受的油性介质中的避孕上和/或治疗上有效量的长效孕激素和避孕上和/或治疗上有效量的长效雄激素，其中所述注射是由受治疗者自己用无针器械、小针器械或预先填充的皮下注射器施用的并且其中所述溶液的可注射容积小于1毫升。

本主题发明还涉及溶于药物上可接受的油性介质中的长效孕激素和长效雄激素在制备用于男性避孕的可注射药物制剂中的应用，其中所述注射是用无针器械、小针器械或预先填充的皮下注射器施用的并且其中所述溶液的可注射容积小于1毫升。

本主题发明还提供了一种用于注射的男性避孕试剂盒，该试剂盒包含溶于油性介质中的长效孕激素和长效雄激素，其中所述注射是由受治疗者自己用无针器械、小针器械或预先填充的皮下注射器施用的并且其中所述溶液的可注射容积小于1毫升。

本发明还涉及一种男性避孕方法，该方法包括向受治疗者注射一种溶液，该溶液包含溶于油性介质中的避孕上和/或治疗上有效量的长效孕激素和避孕上和/或治疗上有效量的长效雄激素，其中所述注射是由受治疗者自己用无针器械、小针器械或预先填充的皮下注射器施用的并且其中所述溶液的可注射容积小于1毫升。

本发明还涉及一种用于向受治疗者注射的呈油性溶液形式的药物制剂，该制剂包含溶于药物上可接受的油性介质中的避孕上和/或治疗上有效量的长效孕激素和避孕上和/或治疗上有效量的雌激素，其中所述注射是由受治疗者自己用无针器械、小针器械或预先填充的皮下注射器施用

的。

附图说明

图 1

依托孕烯庚酸酯、依托孕烯壬酸酯、依托孕烯癸酸酯、依托孕烯十一酸酯、依托孕烯十二酸酯、依托孕烯十三酸酯和依托孕烯十五酸酯的化学结构。

图 2a

雄性完整兔中一次肌肉（IM）注射依托孕烯、依托孕烯庚酸酯、依托孕烯壬酸酯和依托孕烯十一酸酯对依托孕烯血浆水平的影响。N=3 的平均值和 SEM。

图 2b

雄性完整兔中一次肌肉（IM）注射依托孕烯庚酸酯、依托孕烯壬酸酯、依托孕烯癸酸酯、依托孕烯十一酸酯、依托孕烯十二酸酯、依托孕烯十三酸酯对依托孕烯血浆水平的影响。N=3 的平均值和 SEM。

图 3

MENT-十一酸酯、MENT-buciclate、睾酮庚酸酯和睾酮十一酸酯的化学结构。

图 4

阉割雄性兔中一次皮下注射 20 mg/kg 的 MENT-十一酸酯（MENT-U）、MENT-buciclate（MENT-B）、睾酮庚酸酯（TE）和睾酮十一酸酯（TU）对血清 MENT 或睾酮（T）的时间依赖性影响。结果为 N=3 的平均值。

图 5

在雄性性腺功能减退男人中用所示剂量一次 IM 注射后，睾酮庚酸酯、睾酮十一酸酯和睾酮 buciclate 关于血清睾酮血浆水平的药物动力学。用虚线显示血清睾酮的正常值。引自 E. Nieschlag and H.M. Behre. Testosterone Therapy. In: *Andrology, Male reproductive health and dysfunction.*, edited by E. Nieschlag and H.M. Behre, Berlin, Heidelberg and New York: Springer-Verlag, 1997, p. 297-309.

图 6: 注射的完全性

图 7: 疼痛等级

图 8: 直接疼痛评分

图 9: 注射感觉等级

图 10: 注射感觉

图 11: 2 小时后的局部反应

图 12: 24 小时后的局部反应

图 13: 5-7 天后的局部反应

图 14: 受治疗者偏爱

发明详述

本主题发明提供了一种用于向受治疗者注射的呈油性溶液形式的药物制剂，它包含溶于药物上可接受的油性介质中的避孕上和/或治疗上有

效量的长效孕激素和避孕上和/或治疗上有效量的长效雄激素，其中所述注射是由受治疗者自己用无针器械、小针器械或预先填充的皮下注射器施用的并且其中所述溶液的可注射容积小于 1 毫升。

本主题发明还涉及溶于药物上可接受的油性介质中的长效孕激素和长效雄激素在制备用于男性避孕的可注射药物制剂中的应用，其中所述注射是用无针器械、小针器械或预先填充的皮下注射器施用的并且其中所述溶液的可注射容积小于 1 毫升。

本主题发明还提供了一种用于注射的男性避孕试剂盒，该试剂盒包含溶于油性介质中的长效孕激素和长效雄激素，其中所述注射是由受治疗者自己用无针器械、小针器械或预先填充的皮下注射器施用的并且其中所述溶液的可注射容积小于 1 毫升。

本主题发明还涉及一种男性避孕方法，该方法包括向受治疗者注射一种溶液，该溶液包含溶于油性介质中的避孕上和/或治疗上有效量的长效孕激素和避孕上和/或治疗上有效量的长效雄激素，其中所述注射是由受治疗者自己用无针器械、小针器械或预先填充的皮下注射器施用的并且其中所述溶液的可注射容积小于 1 毫升。

相似地，可以制备用于向受治疗者注射的呈油性溶液形式的药物制剂，该制剂包含溶于药物上可接受的油性介质中的避孕上和/或治疗上有效量的长效孕激素和避孕上和/或治疗上有效量的长效雌激素，其中所述注射是由受治疗者自己用无针器械、小针器械或预先填充的皮下注射器施用的并且其中所述溶液的可注射容积小于 1 毫升。

在一个优选的实施方案中，所述长效孕激素是具有 C7-C15 脂肪链长度的酯，优选孕激素的酯，所述孕激素选自由炔孕酮、炔诺酮、地美炔酮、异炔诺酮、诺孕烯酮、利奈孕酮、炔诺醇、（左）炔诺孕酮、去氧孕烯、

孕二烯酮、烯丙雌醇、依托孕烯和地诺孕素组成的组。在一个特定的实施方案中，所述孕激素是具有 C10-C12 脂肪链长度的依托孕烯酯。

在一个优选的实施方案中，所述长效雄激素是具有 C6-C12 脂肪链长度的酯，优选睾酮的酯或 7- α -甲基-19-去甲睾酮 (MENT) 的酯。在一个特定的实施方案中，7- α -甲基-19-去甲睾酮 (MENT) 的酯是 MENT 十一酸酯。

在一个优选的实施方案中，涉及的是，所述长效孕激素是依托孕烯的酯并且所述长效雄激素是 7- α -甲基-19-去甲睾酮 (MENT) 的酯。在一个最优选的实施方案中，7- α -甲基-19-去甲睾酮 (MENT) 的酯是 MENT 十一酸酯并且依托孕烯的酯是依托孕烯十一酸酯和/或依托孕烯癸酸酯和/或依托孕烯十二酸酯。

涉及的是，注射每月进行一次或每两个月进行一次。

通过将其溶解于适合量的油性介质，例如花生油、油酸、蓖麻油、十一酸乙酯、杏仁油、芝麻油、可可油、橄榄油、大豆油、(纯化的)甘油三酯 (triglycerised)、丙二醇酯、油酸乙酯等，包括油的混合物，可制备上述孕激素和睾酮酯。可溶解的酯的量按所选择的介质有所不同，但一般将在 100-400 mg 的范围内。

在一个优选的实施方案中，还涉及的是，所述油性介质是花生油或十一酸乙酯。

在又一个实施方案中，MENT 十一酸酯的避孕上和/或治疗上有效的量是 50-400 mg 并且依托孕烯酯的避孕上和/或治疗上有效的量是 25-200 mg。在一个更具体的实施方案中，MENT 十一酸酯的避孕上和/或治疗上有效的量是 50-200 mg 并且依托孕烯酯的避孕上和/或治疗上有效的量是

50-100 mg。在一个非常具体的实施方案中，MENT 十一酸酯的避孕上和/或治疗上有效的量是100 mg并且依托孕烯酯的避孕上和/或治疗上有效的量是50 mg。

如果需要，可向溶液中加入注射液常用的添加剂。对所属领域技术人员来说适合的添加剂是已知的。可能的添加剂包括起降低制剂粘度作用的液体，例如苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙酸苄酯、油酸乙酯或十一酸乙酯。

在下文的实施例中进一步描述了本发明，这些实施例不想以任何方式限制所要求保护发明的范围。

实施例

实施例 1—依托孕烯 C7、C9、C10、C11、C12 和 C13 酯在兔中的动力学

制备并在兔中试验了下列依托孕烯酯：

- 依托孕烯庚酸酯
- 依托孕烯壬酸酯
- 依托孕烯癸酸酯
- 依托孕烯十一酸酯
- 依托孕烯十二酸酯
- 依托孕烯十三酸酯

还制备了依托孕烯十五酸酯。

图 1 显示了这些化合物的化学结构。

作为参考,还包括了依托孕烯。

依托孕烯酯的制备

可在例如 Greene, T. W. et al, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, NY, 1999 (third edition) 中找到关于由醇制备酯的一般方法学。可借助多种技术,由叔醇(如依托孕烯)制备酯,例如:

1)叔醇、羧酸、三氟乙酸-酸酐, DE 1013284 (1956); 2)叔醇、酰氯、吡啶, Watson, T.G. 等, Steroids 41, 255 (1983); 3)叔醇、酰氯、TIOEt, Shafiee, A. 等, Steroids 41, 349 (1983); 4)叔醇、羧酸-酸酐、TsOH、苯, Johnson, A.L., Steroids, 20, 263 (1972); 和 5)叔醇、羧酸-酸酐、DMAP、CH₂Cl₂: Shafiee, A. 等, Steroids 41, 349 (1983)。

(17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代壬基) 氧基]-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (依托孕烯壬酸酯) 的制备

a) 将壬酸 (1.95 g) 在无水甲苯 (8 ml) 中的溶液冷却至 0℃, 然后用三氟乙酸酐 (2.6 g) 处理。搅拌 30 分钟后, 添加 (17 α)-13-乙基-17-羟基-11-亚甲基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (依托孕烯, 2.0 g) 的无水甲苯 (15 ml) 溶液并在室温下搅拌反应混合物达 17 小时。用水、碳酸氢钠饱和水溶液、水和盐水洗涤反应混合物。用硫酸钠干燥有机相, 然后减压浓缩。用柱色谱 (甲苯/乙酸乙酯 95:5) 纯化残余物。将产物 (2.08 g) 溶于乙酸乙酯 (40 ml) 中, 冷却至 0℃, 然后与氢氧化钠水溶液 (1M, 13 ml) 一起搅拌达 2 小时。用乙酸乙酯提取混合物; 合并有机相, 用冰冷氢氧化钠水溶液 (1M)、水和盐水洗涤, 干燥然后减压浓缩。柱色谱得到 (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代壬基) 氧基]-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (1.25 g)。¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, J=14.8, 9.5 和 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 2.69-2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.15 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, J=7.5 Hz), 0.88 (t, 3H,

$J = 7.1 \text{ Hz}$)。测定质量 $[M+H]^+$ 465.3358。计算质量 $[M+H]^+$ 465.3363。

以与上文描述的方法类似的方式，制备了依托孕烯庚酸酯、依托孕烯癸酸酯、依托孕烯十一酸酯、依托孕烯十二酸酯、依托孕烯十三酸酯和依托孕烯十五酸酯：

b) (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代庚基) 氧基]-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮(依托孕烯庚酸酯)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, $J = 14.8, 9.5$ 和 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6 \text{ Hz}$), 2.68-2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.24 (m), 1.15 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 0.89 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)。测定质量 $[M+H]^+$ 437.3027。计算质量 $[M+H]^+$ 437.3050。

c) (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代癸基) 氧基]-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮(依托孕烯癸酸酯)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.84 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6 \text{ Hz}$), 2.67-2.18 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 0.88 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)。测定质量 $[M+H]^+$ 479.3508。计算质量 $[M+H]^+$ 479.3519。

d) (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代十一烷基) 氧基]-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮(依托孕烯十一酸酯)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, $J = 14.8, 9.5$ 和 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6 \text{ Hz}$), 2.68-2.18 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.21 (m), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 0.88 (t, 3H, $J = 7.1 \text{ Hz}$)。测定质量 $[M+H]^+$ 493.3664。计算质量 $[M+H]^+$ 493.3676。

e) (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代十二烷基) 氧基]-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮(依托孕烯十二酸酯)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m,

1H), 2.73 (d, 1H, $J=12.6$ Hz), 2.65–2.18 (m), 2.64 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90–1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)。测定质量 $[M+H]^+$ 507.3829。计算质量 $[M+H]^+$ 507.3832。

f) (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代十三烷基) 氧基]-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (依托孕烯十三酸酯)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, $J=12.6$ Hz), 2.65–2.18 (m), 2.64 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90–1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)。测定质量 $[M+H]^+$ 521.4007。计算质量 $[M+H]^+$ 521.3989。

g) (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代十五烷基) 氧基]-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (依托孕烯十五酸酯)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, $J=12.6$ Hz), 2.65–2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90–1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J=7.1$ Hz)。测定质量 $[M+H]^+$ 549.4278。计算质量 $[M+H]^+$ 549.4302。

兔中的药物动力学研究

为测定肠胃外应用后不同依托孕烯酯在阉割兔模型中的药物动力学曲线, 选择了肌肉注射应用而不是皮下注射。简单地说, 以 20 mg/kg 给兔注射 (第 1 天) 所示依托孕烯酯的花生油溶液 (浓度为 40 mg/ml)。在第 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14、21、28、35、49、63、77、92、106、120 和 133 天, 从耳动脉收集血液至含 EDTA 的管中。制备 EDTA 血浆 (1500g, 15 分钟) 并将其贮存在 -20°C 。用 LC-MSMS 测定这些样品中的母体化合物 (依托孕烯) 的量。这种新测定方法的下限是 0.5 nmol/l, 从 0–250 nmol/l 获得线性曲线, 相关系数为 0.9998。

如图 2a 中所示, 依托孕烯本身引起一个非常高的峰水平 (200 nmol/l), 它在 28 天内下降至低于 1 nmol/l 的依托孕烯水平。依托孕烯庚酸酯也引起依托孕烯的高初始峰水平 (120 nmol/l)。依托孕烯壬酸酯

产生较低的峰水平并且高于 1 nmol/l 的依托孕烯血清水平的延长持续时间。与图 2a 中的其它两种依托孕烯酯相比，依托孕烯十一酸酯产生初始峰水平（8 天后的最大值为 13 nmol/l）和作用持续时间（高于 1 nmol/l 的时间大于 92 天）之间的最佳平衡。

如图 2b 中所示，依托孕烯癸酸酯 5 天后产生 24 nmol/l 的初始峰水平，而依托孕烯十二酸酯 8 天后产生 9 nmol/l 的初始峰水平。至于依托孕烯十三酸酯，未观察到依托孕烯的初始水平。

从图 2a 和 2b 可以看出，优选的依托孕烯酯是依托孕烯癸酸酯、依托孕烯十一酸酯和依托孕烯十二酸酯。

实施例 2—两种 MENT 酯在兔中的动力学

将 MENT-十一酸酯和 MENT-buciclate 的药物动力学曲线与睾酮庚酸酯和睾酮十一酸酯比较。

图 3 显示了这些雄激素酯的化学结构。

基本上按照 WO 99/67271 中所述制备了 Ment-十一酸酯。如 WO 99/67270 中所描述的，制备了 MENT-buciclate。从荷兰 Diosynth, Oss 商业获得了睾酮庚酸酯和睾酮十一酸酯。

兔中药物动力学研究

为测定皮下注射应用后不同雄激素酯的药物动力学曲线，选择了阉割兔模型作为模型，该模型与人最相似。简单地说，以 20 mg/kg 给兔注射（第 1 天）所示雄激素酯的花生油溶液（浓度为 100 mg/ml）。在第 2、3、4、5、8、15、22、36、44 和 58 天，从耳动脉收集血液至含 EDTA 的管中。制备 EDTA 血浆（1500g，15 分钟）并将其贮存在 -20℃。用 LC-MSMS 测定这些样品中的母体化合物（睾酮或 MENT）的量。这种新测定方法的下限是 2 nmol/l，从 0-500 nmol/l 获得线性曲线，相关系数为 0.9998。

如图 4 中所示, 对于 MENT-十一酸酯和 MENT-buciclate 都发现了释放出的 MENT 的药物动力学曲线, 该曲线与参照化合物睾酮十一酸酯关于释放出的睾酮的曲线相似。睾酮庚酸酯在注射后 2 天引起睾酮的高峰。因此, 在兔中, 对于两种 MENT 酯, 一方面未观察到 MENT 的初始升高, 另一方面观察到了 MENT 的延长的释放, 提示这两种 MENT 酯比目前标准的睾酮庚酸酯具有更佳的药物动力学行为。

在人体内, 用睾酮十一酸酯获得了最佳的药物动力学: 低的初始释放和长持续时间的稳态水平 (图 5)。因为在兔体内上述两种 MENT 酯的药物动力学曲线与睾酮十一酸酯的非常相似 (图 4), 预期到这两种 MENT 酯在人体内的最佳药物动力学。

实施例 3—MENT-十一酸酯和依托孕烯十一酸酯在不同溶剂中的溶解度和粘度

为测定 MENT 十一酸酯和依托孕烯十一酸的溶解度和粘度, 应用了四种不同溶剂:

- 十一酸乙酯
- 十一酸乙酯+50%苯甲酸苄酯
- 花生油
- 花生油+50%苯甲酸苄酯

应用这些溶剂, 制备了下列溶液:

- 在不同溶剂中的 100 mg/ml 依托孕烯十一酸酯
- 在不同溶剂中的 50 mg/ml 依托孕烯十一酸酯
- 在不同溶剂中的 200 mg/ml MENT 十一酸酯
- 在不同溶剂中的 100 mg/ml MENT 十一酸酯

- 在不同溶剂中的 50 mg/ml 依托孕烯十一酸酯+100 mg/ml MENT 十一酸酯

通过向 50g 苯甲酸苄酯中添加 50g 十一酸乙酯或花生油制备了上述两种组合的溶剂。用 0.22 μ m Durapore 过滤器过滤十一酸乙酯+50%苯甲酸苄酯溶液以获得澄清无色溶液。花生油+50%苯甲酸苄酯溶液不经过滤。

用肉眼测定所述化合物在所述溶剂中的溶解度。用 Brookfield DV-III 型测定粘度。用 Mettler Toledo DA-100M 密度计测定溶液的密度。

表 1: 所述溶剂的外观、粘度和密度

溶剂	外观	粘度	密度
十一酸乙酯	澄清无色溶液	2.6	0.861
十一酸乙酯+ 50%苯甲酸苄酯	澄清无色溶液	3.9	0.975
花生油	澄清淡黄色溶液	64.1	0.913
花生油+50% 苯甲酸苄酯	澄清淡黄色溶液	22.9	1.007
苯甲酸苄酯	澄清淡黄色溶液	8.5	1.117

十一酸乙酯、十一酸乙酯+50%苯甲酸苄酯和花生油+50%苯甲酸苄酯溶液不需要加热。为使 200 mg/ml MENT 十一酸酯溶解于花生油中，需要加热至大约 50°C。

测试的浓度为在不同溶剂中的 100 mg/ml 依托孕烯十一酸酯、200 mg/ml MENT 十一酸酯和 50 mg/ml 依托孕烯十一酸酯+100 mg/ml MENT 十一酸酯。结果总结在表 2 中。

表 2: 最终溶液的外观、粘度和密度

溶剂	依托孕烯 十一酸酯 (mg/ml)	MENT 十一酸酯 (mg/ml)	外观	粘度 (cps)	密度 (g/ml)
十一酸乙酯	50	-	澄清无色溶液	3.2	0.870
	-	100	澄清无色溶液	4.0	0.879
	50	100	澄清无色溶液	4.4	0.886
十一酸乙酯 +50%苯甲酸苄酯	50	-	澄清无色溶液	4.7	0.978
	-	100	澄清无色溶液	6.1	0.979
	50	100	澄清无色溶液	7.0	0.979
花生油	50	-	澄清淡黄色溶液	76.6	0.919
	-	100	澄清淡黄色溶液	97.2	0.924
	50	100	澄清淡黄色溶液	99.7	0.935
花生油+50% 苯甲酸苄酯	50	-	澄清淡黄色溶液	28.1	1.006
	-	100	澄清淡黄色溶液	35.0	1.009
	50	100	澄清淡黄色溶液	39.1	1.008

肉眼可见, 依托孕烯十一酸酯和 MENT 十一酸酯的组合以 50 mg/ml 依托孕烯十一酸酯和 100 mg/ml MENT 十一酸酯的所需浓度溶解在上述全部四种被测试溶剂中。依托孕烯十一酸酯和 MENT 十一酸酯二者都可以两倍于所需浓度溶解在全部四种被测试溶剂中。当将 50 mg/ml 依托孕烯十一酸酯和 100 mg/ml MENT 十一酸酯溶解在全部四种被测试溶剂中时, 在室温下没有沉淀发生。

十一酸乙酯和十一酸乙酯+50%苯甲酸苄酯的粘度显著低于花生油和花生油+50%苯甲酸苄酯的粘度。所需制剂 50 mg/ml 依托孕烯十一酸酯+100 mg/ml MENT 十一酸酯在四种不同溶剂中的粘度, 十一酸乙酯溶液最低 (4 cps), 接下来为十一酸乙酯+50%苯甲酸苄酯 (7 cps) 和花生油+50%苯甲酸苄酯溶液 (39 cps)。花生油溶液的粘度显著高于其它溶液的粘度 (100 cps)。

实施例 4—依托孕烯酯在雄性中的药理作用

如在以下文献中所描述的，关于兔中内源性睾酮的抑制活性，评价了依托孕烯酯在雄性中的药理作用，Wu, F. C., Balasubramanian, R., Mulders, T. M. and Coelingh-Bennink H. J., *Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis, and lipid metabolism*, *J. Clin. Endocrinol. Metab* 84 (1): 112-122, 1999. 简单地说，将监测一次皮下/肌肉注射不同的依托孕烯酯对成熟雄性兔的第7天血清睾酮的影响。

实施例 5—依托孕烯酯在雌性中的药理作用

在经典的Clauberg试验中测试了依托孕烯酯在雌性中的药理作用。简单地说，用不同的依托孕烯酯（第8天下午）一次皮下/肌肉处理用雌二醇预处理达8天的未成熟雌性兔。在第13天的下午进行尸体解剖并且按照McPhail等, *The assay of progestin. J. of Physiology*, 1934, 83: 145-156评价子宫切片的孕激素活性。

实施例6—人志愿者中花生油的无针施用

借助无针器械和借助针和注射器给予花生油以比较六个参数：

（1）注射完全性；（2）注射疼痛；（3）注射感觉；（4）局部反应；（5）受治疗者偏好；和（6）全身不良作用。

招募 48 名 18-70 岁的健康男性进行开放标记、随机化、针对照的试验。将所述男性分成四组：

组 1: 用针和注射器 IM (1.5 英寸, 20 号针) 一下文称为器械 A, 肌肉注射花生油和 10%苯甲醇

组 2: 用针和注射器 S.C. (1.0 英寸, 20 号针) 一下文称为器械 B, 皮下注射花生油和 10%苯甲醇

组 3: 用无针器械 Medi-Jector Needle Free System (MJ7) IM (100 磅弹簧, 0.014 孔) (差压) 一下文称为器械 C, 肌肉注射花生油和 10%苯甲醇

组 4: 用无针器械 Medi-Jector Needle Free System (MJ7) S.C. (85 磅弹簧, 0.011 孔) 一下文称为器械 D, 皮下注射花生油和 10%苯甲醇

所述男性访问诊所 3 次。在第一次访问期间, 所述男性受训如何分两个注射时间进行自我注射, 其中每个注射时间进行间隔为 2 小时的两次注射。每个注射时间或者用 IM 或 S.C. 针或者用 MediJector。随机注射至大腿右或左以及上或下。每次注射后立即以及其后两小时评价局部反应 (疼痛、瘙痒、发红、肿胀、青肿和感觉), 填写患者偏好问卷。

在 24 小时后的第二次访问期间, 评价局部反应和任何不良经历。在 5-7 天后的第三次访问期间, 再次评价局部反应和不良经历。

注射完全性

为评估注射完全性, 应用下述穿透评价等级:

(1) 全部油穿透皮肤; (2S) 皮肤上轻微湿; (2) 大部分油穿透皮肤; (3) 大约一半油穿透皮肤和 (4) 很少油穿透皮肤。

图 6 显示了结果。用 IM 针以及其后用 IM MediJector (分别为器械 A 和 C) 获得了大多数完全注射。

注射疼痛

为评估疼痛，应用疼痛等级（图 7）。图 8 清楚地显示，用 IM MediJector 经历最小疼痛，而用 IM 针最痛。

注射感觉

为评估注射感觉，应用如图 9 中呈现的等级。图 10 显示，两种 MediJector 器械引起更少的注射感觉。

局部反应

为评估局部反应，应用下述 4 点评价等级：

0—无反应；1—轻度反应；2—中度反应；4—严重反应。

图 11 显示了 2 小时后的局部反应，图 12 显示了 24 小时后的局部反应，图 13 显示了 5-7 天后的局部反应。

受治疗者偏好

患者问卷包括以下问题：

问题 1—总的来说，我发现关于器械 A、B、C、D 的注射

—非常令人不舒服；—有点令人不舒服；—轻微令人不舒服；—几乎没有令人不舒服；—根本没有令人不舒服。

问题 2—你将多么愿意让医生用器械 A、B、C、D 给你注射

—非常愿意；—有点愿意；—中立；—有点不愿意；—非常不愿意。

问题 3—你将多么愿意自己用器械 A、B、C、D 进行注射

—非常愿意；—有点愿意；—中立；—有点不愿意；—非常不愿意。

问题 4—你最愿意用哪一种器械在家自己注射

—IM 针和注射器（器械 A）；—S.C. 针和注射器（器械 B）；—IM MediJector（器械 C）；S.C. MediJector（器械 D）。

图 14 显示了上述问卷的结果。

全身不良事件

总共报告了 7 例不良事件：在注射部位的 2 例泡和 5 例瘀。所述事件都是轻度的并且涉及全部四种器械。所述事件可能与油有关。

结论

上述试验表明，油的 S.C. 给予具有一定百分比的湿注射。

IM 和 S.C. MediJectors 的疼痛显著小于针。还认为它们更令人愉快。

尽管 MediJectors 具有更大的局部反应发生率（轻度和临床上不显著的），但受治疗者明显偏好无针 MediJector。

为了用 IM MediJector 获得更高的注射完全性，可以增加弹簧弹力。另一种可能性是应用小针器械。

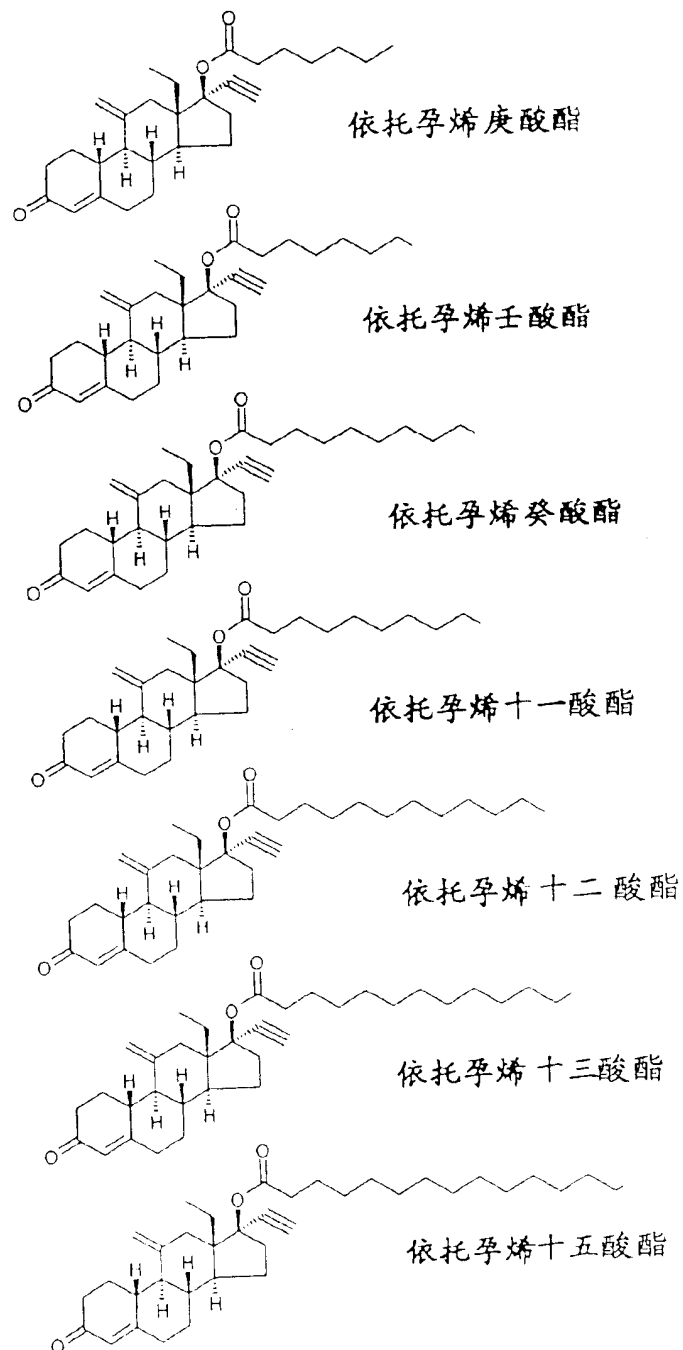


图1

Figure 2a

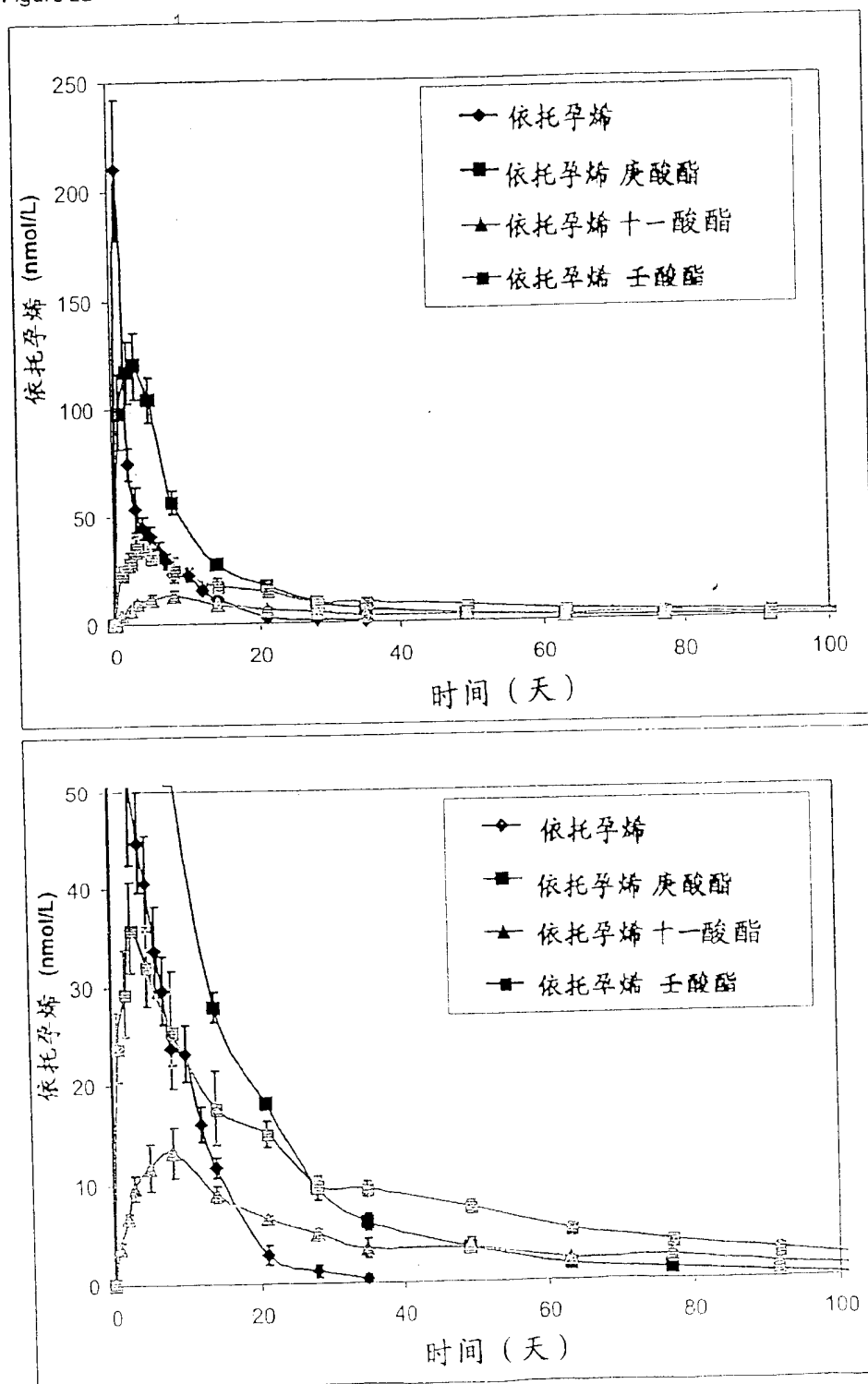
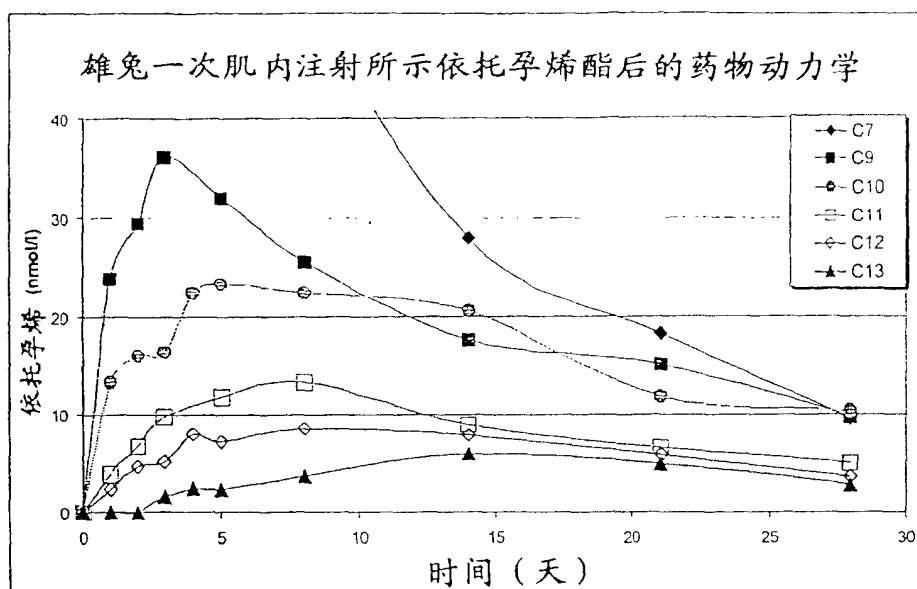


图 2a



C7: 依托孕烯 庚酸酯
C9: 依托孕烯 壬酸酯
C10: 依托孕烯 癸酸酯
C11: 依托孕烯 十一酸酯
C12: 依托孕烯 十二酸酯
C13: 依托孕烯 十三酸酯

图2b

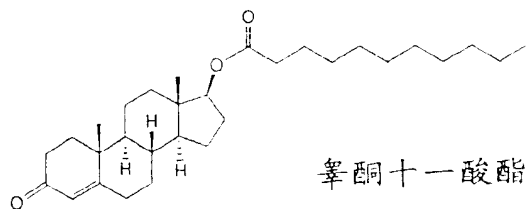
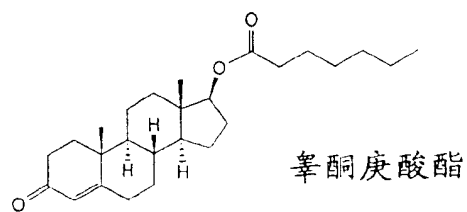
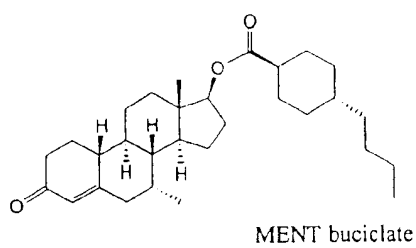
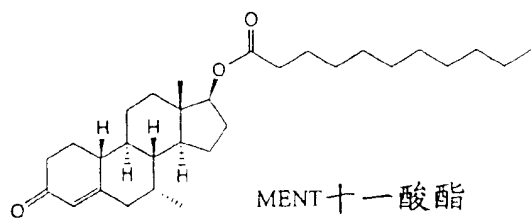


图 3

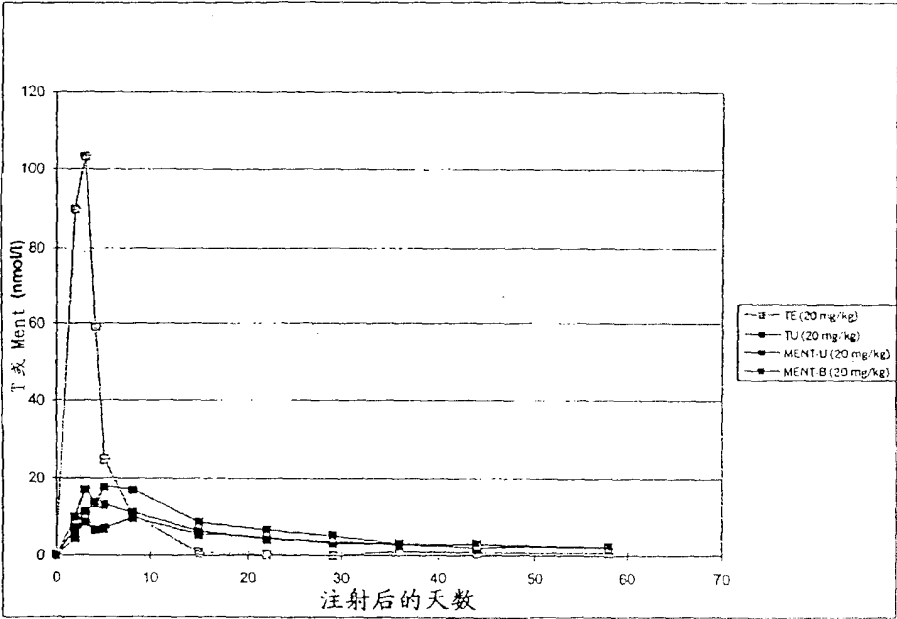


图 4

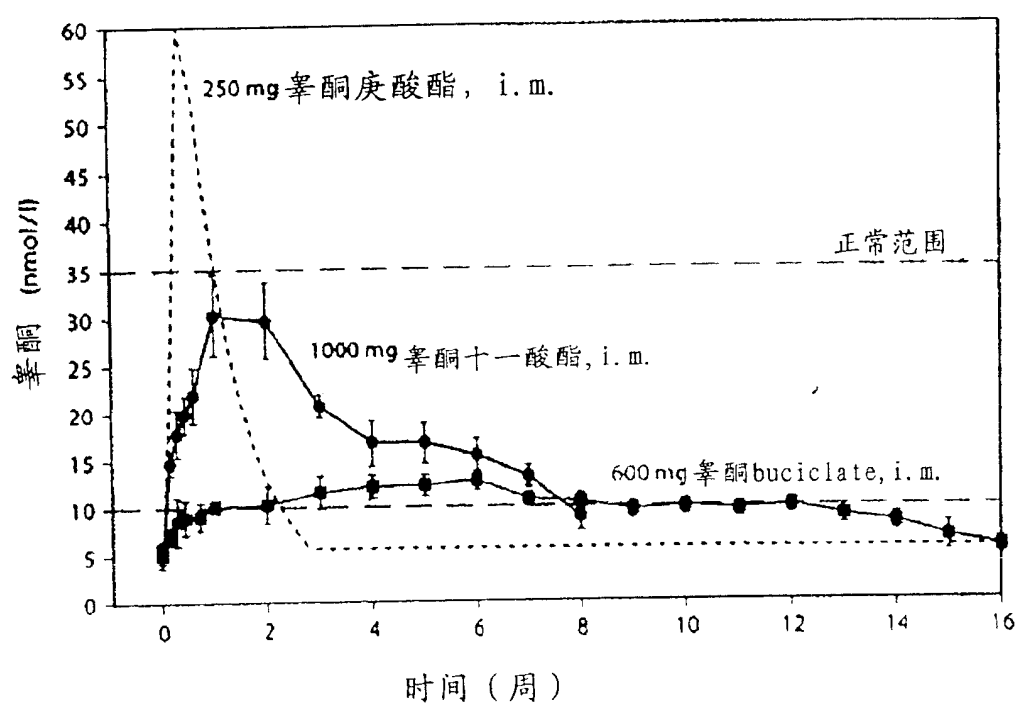


图5

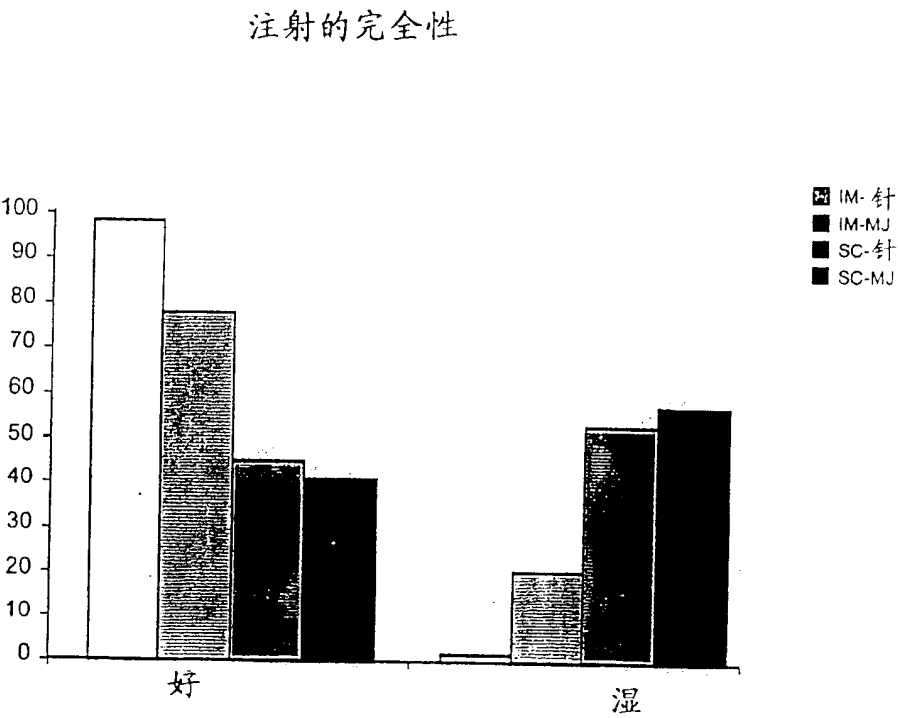


图6

20	
19	极强烈
18	
17	非常强烈
16	强烈
15	强
14	
13	轻度强
12	刚刚强
11	中等
10	
9	
8	轻
7	非常轻
6	
5	弱
4	非常弱
3	
2	
1	轻微
0	无痛感

图 7

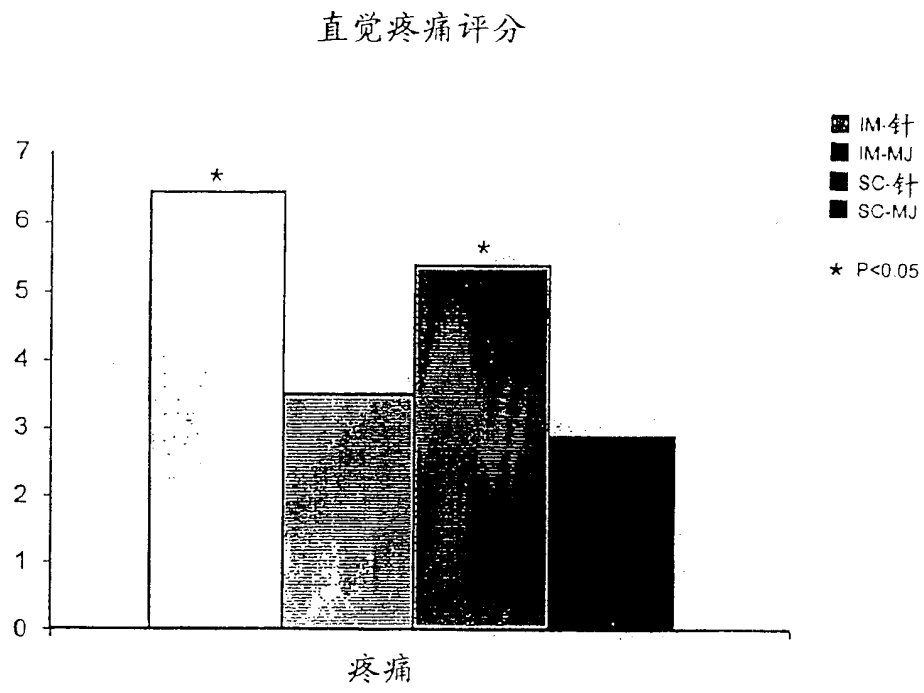


图 8

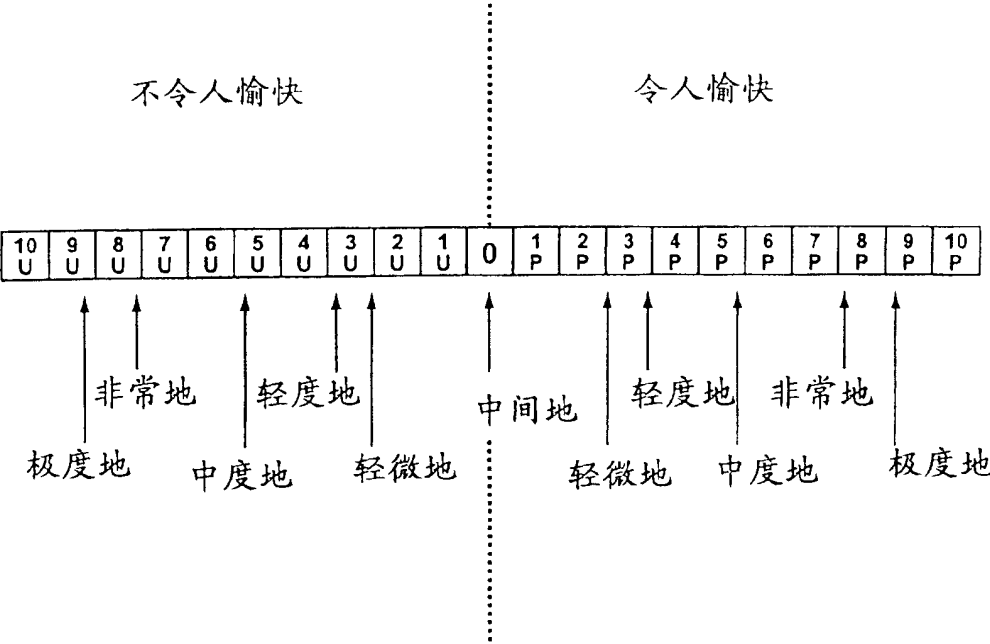


图9

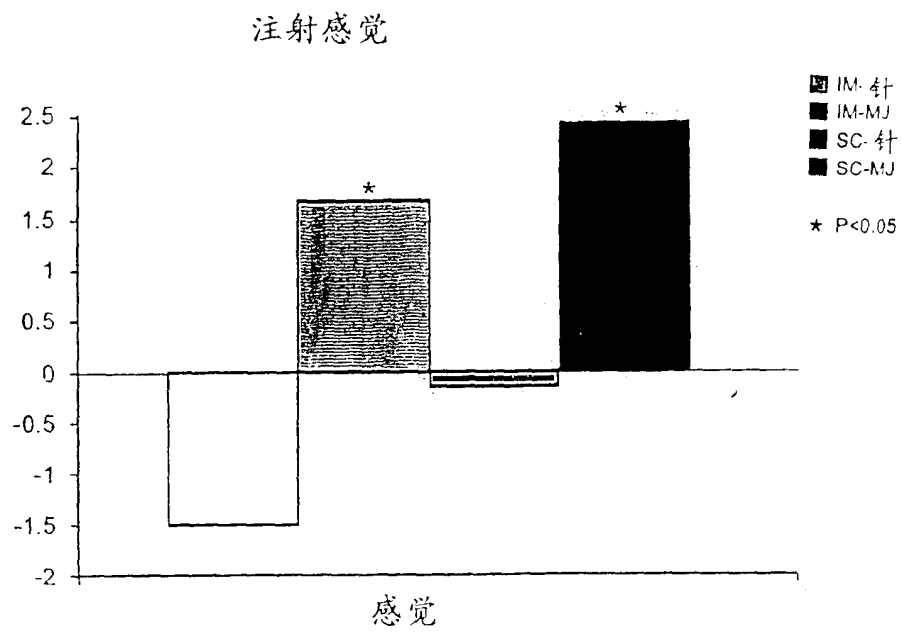


图10

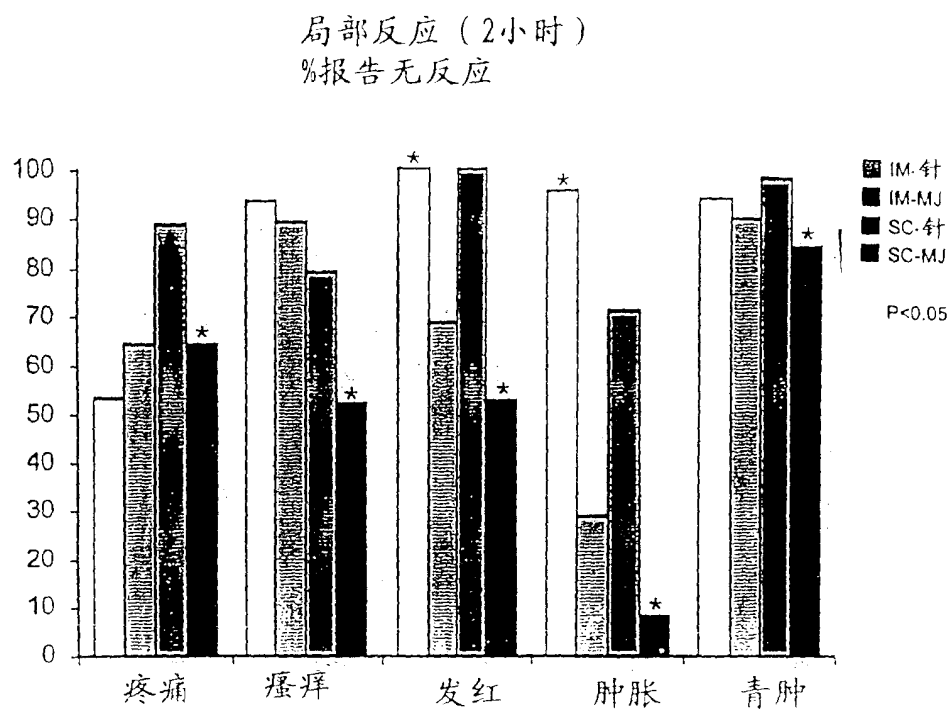


图 11

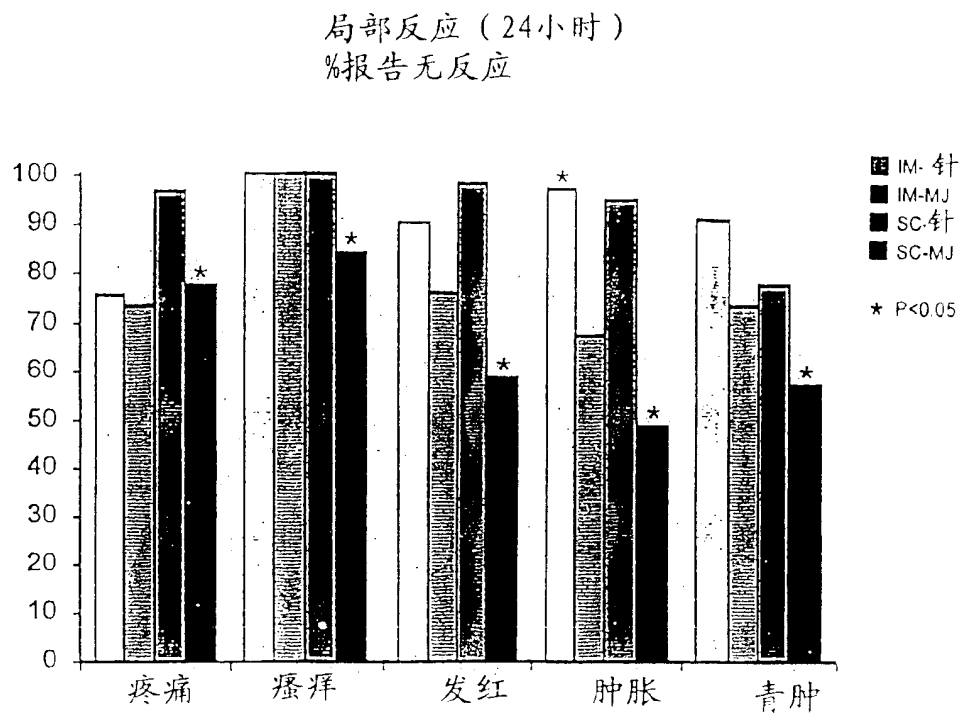


图 12

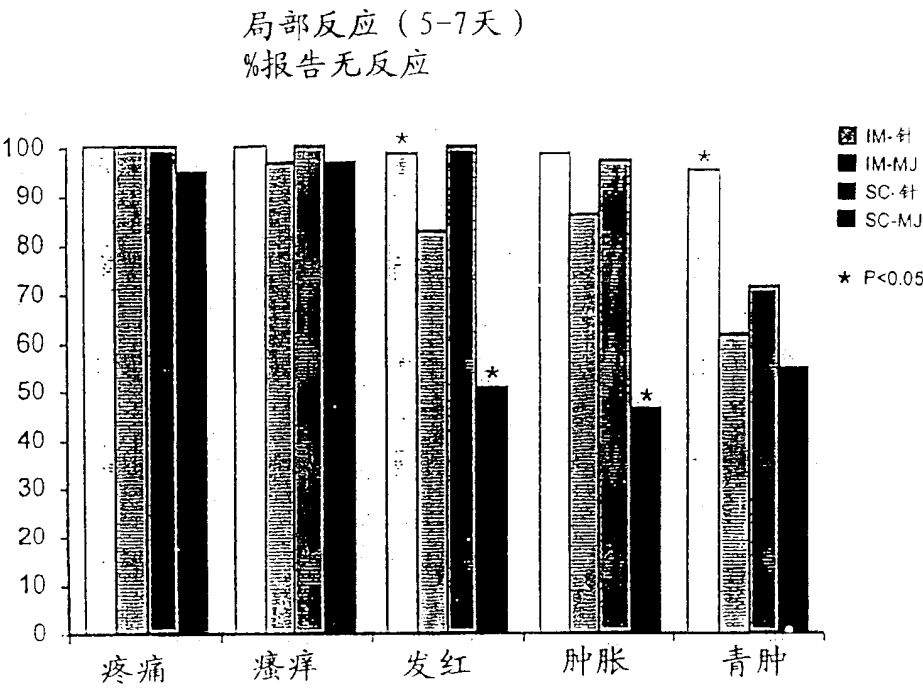


图13

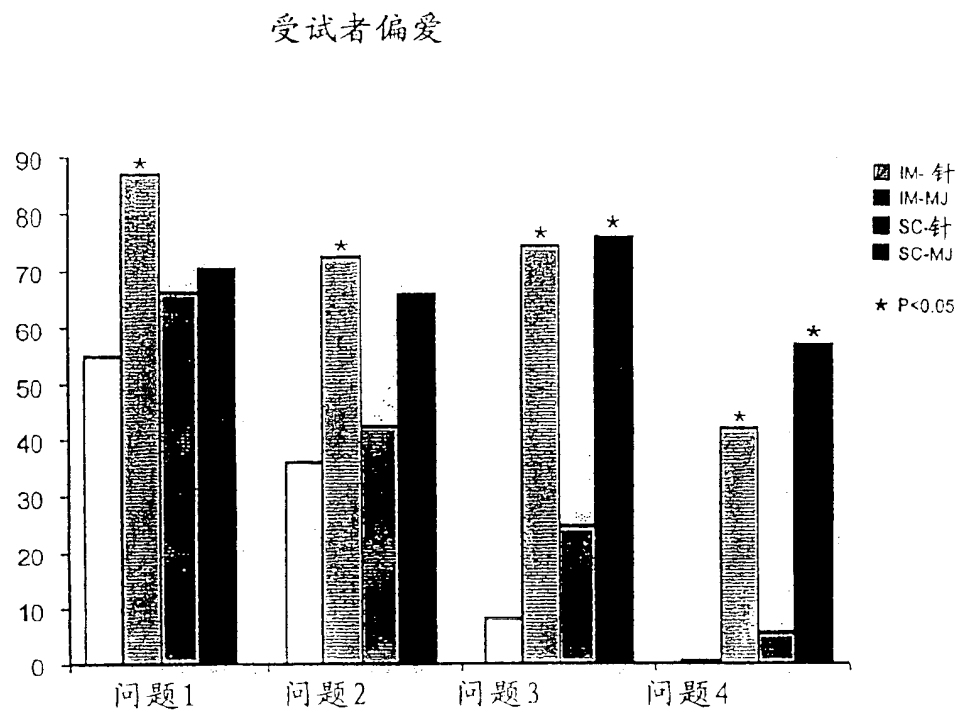


图14