

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680007155.1

[51] Int. Cl.

*A61K 9/00 (2006.01)*

*A61P 5/26 (2006.01)*

*A61K 31/56 (2006.01)*

*A61P 5/30 (2006.01)*

*A61K 31/568 (2006.01)*

*A61P 5/44 (2006.01)*

[43] 公开日 2008年2月27日

[11] 公开号 CN 101132766A

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 5/24 (2006.01)*

[22] 申请日 2006.3.15

[21] 申请号 200680007155.1

[30] 优先权

[32] 2005.3.31 [33] DE [31] 102005015128.0

[86] 国际申请 PCT/EP2006/002358 2006.3.15

[87] 国际公布 WO2006/102990 德 2006.10.5

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.4

[71] 申请人 LTS 勒曼治疗系统股份公司

地址 德国安德纳赫

共同申请人 拜尔舍林药物股份公司

[72] 发明人 M·克鲁米 A·拉德梅尔

S·格内尔 M·迪特根 K·延森

[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 殷 骏

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

含有类固醇激素的片剂

[57] 摘要

本发明涉及一种用于经粘膜施用类固醇激素的膜状体系形式的药物组合物。本发明公开了一种在口腔中溶解的类固醇激素给药体系，其以较高的生物利用性进行释放。该膜状给药体系在口腔中优选在小于 30 分钟的时间内溶解，从该给药体系经粘膜进入血液循环中的类固醇激素导致血液中的浓度快速升高。因此该类固醇激素在服用后小于 60 分钟的时间内在血液中的浓度达到最大浓度。

1. 用于经粘膜施用类固醇激素的膜状给药体系，含有 0.01 ~ 50 重量% 的类固醇激素和 50 ~ 99.99 重量% 的载体材料。

2. 根据权利要求 1 的给药体系，其特征在于，所述载体材料选自纤维素，纤维素衍生物，聚-N-乙烯基吡咯烷酮，乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯-共聚物，淀粉，淀粉衍生物，明胶，明胶衍生物，和它们的组合。

3. 根据权利要求 1 或 2 的给药体系，其特征在于，所述载体材料是甲基纤维素，乙基纤维素，羟丙基纤维素，羟基乙基纤维素，羟丙基甲基纤维素（HPMC）或它们的组合。

4. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，所述载体材料是羟丙基甲基纤维素（HPMC）。

5. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，该给药体系还含有液态助剂，其能够溶解类固醇激素，并在载体材料中形成第二相。

6. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，所述类固醇激素在载体材料和/或液态助剂中溶解存在。

7. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，该给药体系含有 2 ~ 15 重量%，优选 3 ~ 8 重量%，特别优选 5 重量% 的类固醇激素。

8. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，该给药体系的面积为 1 ~ 10 cm<sup>2</sup>，优选面积为 5 ~ 8 cm<sup>2</sup>，特别优选面积为 7 cm<sup>2</sup>。

9. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，该给药体系的面重量为 50 ~ 250 g/m<sup>2</sup>，优选为 100 ~ 150 g/m<sup>2</sup>。

10. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，该给药体系的厚度为 40 ~ 130 μm，优选为 50 ~ 100 μm。

11. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，该给药体系是粘膜粘性的。

12. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，该给药体系

在口腔中在小于 30 分钟的时间内，特别优选在小于 15 分钟的时间内完全溶解。

13. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，所述类固醇激素是雌激素，优选炔雌醇，黄体酮，优选曲螺酮，地诺孕素，孕二烯酮，左旋甲基炔诺酮或醋酸环丙氯地孕酮，雄性激素，优选睾酮，二氢睾酮， $7\alpha$ -甲基-19-去甲睾酮 (MENT)，MENT-17-乙酸盐， $7\alpha$ -甲基-11 $\beta$ -氟-19-去甲睾酮 (eF-MENT)，美睾酮，美替诺龙，南诺龙，氧甲氢龙或雄烯二酮，皮质类固醇，优选氢化可的松，氢化可的松-21-乙酸盐，甲泼尼龙醋丙酯，强的松龙，地夫可特，地夫可特醇，氟可龙，氟可龙水合物或氟可龙-21-新戊酸酯或者这些类固醇激素的混合物。

14. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，所述类固醇激素的 log P 值为 1.0 ~ 4.3。

15. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，所述类固醇激素是睾酮， $7\alpha$ -甲基-19-去甲睾酮 (MENT) 或  $7\alpha$ -甲基-11 $\beta$ -氟-19-去甲睾酮 (eF-MENT)。

16. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，该给药体系还含有至少一种选自矫味剂，色素，渗透增强剂，甜料，填料，软化剂，增溶剂，pH 稳定剂，崩解剂的助剂。

17. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，该给药体系中含有的类固醇激素在颊内给药时，以至少 25%，优选至少 50% 的生物利用性释放。

18. 根据前述权利要求之一的给药体系，其特征在于，该给药体系中含有的类固醇激素在颊内给药时以 70 ~ 75% 的生物利用率释放。

19. 类固醇激素用于制备药物的用途，所述药物用于治疗归因于类固醇激素缺乏的疾病和/或功能障碍。

20. 根据权利要求 19 的用途，其特征在于，所述药物是一种膜状给药体系。

21. 根据权利要求 19 或 20 的用途，其特征在于，所述类固醇激素经粘膜施用。

22. 根据权利要求 19~21 中一项或多项的用途, 其特征在于, 所述类固醇激素是雌激素, 黄体酮, 雄性激素, 皮质类固醇或这些类固醇激素的混合物。

23. 根据权利要求 19~22 中一项或多项的用途, 其特征在于, 所述归因于类固醇激素缺乏的疾病和/或功能障碍是雄性激素缺乏, 尤其是睾酮缺乏。

24. 根据权利要求 19~23 中一项或多项的用途, 其特征在于, 在服用药物后小于 60 分钟的时间内, 类固醇激素在血液中达到最大浓度。

25. 根据权利要求 24 的用途, 其特征在于, 在服用药物后小于 30 分钟的时间内, 类固醇激素在血液中达到最大浓度。

26. 根据权利要求 19~25 中一项或多项的用途, 其特征在于, 所述类固醇激素以至少 25%, 优选至少 50% 的生物利用率施用。

27. 制备用于经粘膜施用类固醇激素的膜状给药体系的方法, 其特征在于, 所述类固醇激素以在药学上无问题的溶剂中的溶液形式与载体材料的含水混合物进行混合, 由此形成的混合物被刷涂成薄层, 并通过除去溶剂和形成膜而干燥。

28. 根据权利要求 27 的方法, 其特征在于, 所形成的膜通过打孔, 横切和/或纵切而分成单个的给药体系。

29. 治疗归因于类固醇激素缺乏的疾病和/或功能障碍的方法, 其特征在于, 在第一步骤中, 将含有至少一种类固醇激素的膜状给药体系敷在口腔中的粘膜上, 在第二步骤中, 所述至少一种类固醇激素经粘膜渗入血液循环中。

30. 根据权利要求 29 的方法, 其特征在于, 所述类固醇激素在该给药体系敷在口腔中的粘膜上后小于 30 分钟, 优选小于 15 分钟的时间内, 渗入血液循环中。

## 含有类固醇激素的片剂

本发明涉及一种用于经粘膜施用类固醇激素的膜状体系形式的药物组合物。

对于类固醇激素，已描述了多种施用形式。除了常见的口服给药外，还提供植入物、膏药和凝胶。这些给药形式目的在于连续、尽可能均匀地经较长时间释放类固醇激素。但对于不同的应用而言，还希望一种能够导致血液中类固醇激素的浓度快速升高的施用方式。例如在男性睾酮缺乏时为了恢复生理状态，必须达到早晨的浓度峰。对此前提条件是快速吸收激素和高的生物利用率，以便在较短时间内达到高的血液浓度。

快速释放活性物质可以通过经粘膜给药而实现。为此已知有给药形式，其在水性环境例如在口腔中会分解。颊内给药体系如膏药、含片、口香糖、膜和熔化的片是已知的。

在此特别提到膜状体系，所谓的片剂（US 5,948,430）。在口腔中服用片层剂后，活性物质释放到环境中。为了实现活性物质在血液中浓度快速升高，尤其取决于通过口腔粘膜快速吸收活性物质。差的溶解性或吸收不能通过增大片层剂而任意加以补偿，因为片层尺寸受口腔尺寸的限制，并且厚的片层剂很缓慢地溶化。

在片层剂中含有的药物活性物质分别依据颊内或舌下的吸收位置而定通过口腔粘膜而被吸收。该施用类型与经口给药相比表现出多种优点，例如规避了第一次通过效应、较快发挥作用以及避免了胃肠代谢。

在研究颊内或舌下给药体系时，粘膜粘着起到关键作用。结合生物膜粘蛋白层的材料通常被称为“粘膜粘性的”。粘膜粘性的聚合物以多种给药形式一再使用，从而使特定的活性物质通过经由不同的粘膜给药而成为可全身性生物利用的。属于这种药物制剂聚合物的片剂、

膏药、条、膜、半固体和粉末必须具有特定的理化性质，以便是粘膜粘性的。因此，这种聚合物必须由于大量形成氢键的基团主要是阴离子亲水性的，具有在粘膜组织表面上足够的可润湿性以及具有足够的柔韧性，以便渗透过粘膜或组织间隙。

不过，在研究颊内和舌下给药体系时的主要问题是活性物质流过粘膜上皮组织的流速低，这导致活性物质的生物利用率低。

药物进入人的口粘膜的能力尤其取决于药物的脂溶性，这由油/水分配系数表达。对于羧酸、烷基苯基-乙酸、脂肪酸、苯丙胺和氟苯丙胺、乙酰苯胺和类固醇而言，可以示例性表现出这种关系。

对于类固醇而言，表明，其颊内吸收依照双指数函数关系取决于油/水分配系数。对于舌下吸收而言，认为  $\log P$  值介于 1.6 和 3.3 之间是有利的。对于一系列黄体酮衍生物而言，可以表明，随着  $\log P$  减小（亲水性增大），通过粘膜的吸收的速度常数也减小。

由于颊内吸收形成两个平行的路径，因此假设，在水和油中具有几乎相同的溶解性的物质最易渗透。不过，然而结果发现确是相反的，在同系列中，渗透随着疏水性增加而降低。

评价活性物质通过颊内粘膜的吸收的其它参数是理化性质，如溶解性和溶解速度。活性物质在口腔中存在的介质中的溶解性决定了描述扩散压力的浓度梯度。高的溶解性产生高的扩散压力。在口腔中存在的液体体积仅有几毫升。

本文所述的类固醇激素在所提供的体积中的溶解性为  $30 \mu\text{g}$  至最大 1 mg。对于所有物质而言，医药应用所需的量却都明显在此之上。US 6,264,981 描述了接受该挑战的多种可能性。对于弱酸和碱，亦即可离子化的物质，在 US 6,264,981 中描述了缓冲的制剂。缓冲导致，该文所述的物质以离子化的形式，因而以更好溶解的盐形式存在。不过，这里所述的类固醇激素不能没有困难地转化为盐形式。

测试了不同的化学物质在经粘膜的应用中作为渗透和吸收增强剂的可使用性，其中相容性和安全性最重要。在为提高粘膜吸收所需的浓度下，许多已知的渗透增强剂的使用却可能导致刺激和/或损害粘

膜。

由于渗透增强剂 "per definitionem" 损害粘膜，所以用这种渗透增强剂进行渗透增强的严重缺点是破坏颊粘膜，例如上皮细胞层丧失和桥粒数减少以及颊上皮受盐、十二烷基硫酸钠或胆汁酸的刺激。

类固醇激素是亲脂性物质，其水溶性很差。鉴于睾酮的代谢清除率 (C. Wang, D. H. Catlin, B. Starcevic, A. Leung, E. DiStefano, G. Lucas, *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 89, 2936-2941, 2004) 和男性颊内服用睾酮片的药代动力学数据是清楚的，计算颊粘性的睾酮片的生物利用率值量级为 25% (K. J. Baisley, M. J. Boyce, S. Bukofzer, R. Pradhan, S. J. Warrington, *J. Endocrin.* 175, 813-819, 2002)。

由于膜状给药体系对于颊内应用而言在面积和厚度上都有限制，因此 25% 的生物利用率对一些类固醇来说是不够的。片层剂的面积受限于空着的颊面积，其每侧约为  $7\text{ cm}^2$ 。如果片层剂较大，仅以降低的可靠性保证均匀且安全的给药。还不能毫无困难地通过提高片层剂的载荷或者通过过度 "加厚" 片层剂而实现溶解的活性物质在该吸收位置 (颊粘膜) 有较高的浓度，因为这样会增加由于新形成的唾液而不情愿地吞咽活性物质的危险。

对于很快并且很高的吸收因此需要这样的膜，其载体材料以及活性物质在很短时间内 (优选在小于 15 分钟内) 溶解，并由此提供给经颊粘膜的吸收。应用具有较小利用性的颊内给药的膜的结果，对于快速起作用也不是合乎目的的。在这样的顺序内再恢复口腔中如在使用第一膜前的条件，则需要完全交换所存在的唾液。此外，必须确保完全吸收或除去先前的片层剂，从而保证稳定的并由此是可重复的吸收。该预先规定导致在使用第二片层剂之间的时间间隔至少为 30 分钟。

在生理 pH 范围内不可离子化的并且以 1.0 ~ 4.3 的 log P 值不能充分溶解的类固醇激素的溶解性，可以在相同的吸收情况下，即使不通过在 US 6,264,981 中所述的其它措施 (环糊精，包体化合物) 得到改善。

载体材料和活性物质的溶解速度特别是对于在口腔中的应用而言有重大意义，因为口腔中总是约 0.5~3 ml/分钟形成新鲜唾液。然后，通过使用者不可控制的吞咽而输送到胃肠道中。例如口服时，活性物质在此遇到的缺点是吸收缓慢和代谢的首过效应。

因此本发明的目的在于，为在生理 pH 值下不可离子化的、log P 值为 1.0~4.3 的类固醇激素提供一种在口腔中溶解的给药体系，优选没有额外的渗透增强剂，其中含有的类固醇激素以较高的生物利用率，优选大于 50% 释放，在此，其中含有的类固醇激素在 60 分钟内达到最大血液水平 (= 最大浓度)。

本发明的上述目的是通过提供一种在口腔中溶解的给药体系而实现的，该体系含有 0.01~50 重量%，优选 2~15 重量%的至少一种类固醇激素和 50~99.99 重量%，优选 80~98 重量%的载体材料。作为载体材料，尤其可以考虑纤维素及其衍生物，如甲基纤维素，乙基纤维素，羟丙基纤维素，羟乙基纤维素，羟丙基甲基纤维素 (HPMC)，以及聚-N-乙烷基吡咯烷酮，乙烷基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯-共聚物，淀粉，淀粉衍生物，明胶，明胶衍生物，和它们的组合。

优选含有 2~15 重量%，特别优选 3~8 重量%的类固醇激素，尤其是雄性激素，和 80~98 重量%的载体材料，尤其是纤维素衍生物的给药体系。

特别优选含有 5 重量%的选自睾酮、7 $\alpha$ -甲基-19-去甲睾酮和 7 $\alpha$ -甲基-11 $\beta$ -氟-19-去甲睾酮的类固醇激素和 95 重量%的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 的给药体系。

根据本发明，在口腔中溶解的给药体系优选是膜状的。该膜状的给药体系也被称为"片层剂"。在一种特别的实施方式中，根据本发明的膜状给药体系可以被制成粘膜粘性的。该性质是指可粘附在粘膜上，而且是这样的，在给药后，接下来不能将该给药体系从粘膜上剥下来。

本发明的膜状给药体系的面积为 1~10 cm<sup>2</sup>，优选为 5~8 cm<sup>2</sup>，特别优选为 7 cm<sup>2</sup>。其面重量为 50~250 g/m<sup>2</sup>，优选为 100~150 g/m<sup>2</sup>。后者大致相应于厚度为 40~130  $\mu$ m，优选为 50~100  $\mu$ m。

该膜状给药体系在口腔中优选在小于 30 分钟的时间内溶解, 特别优选在小于 15 分钟的时间内溶解。从给药体系经粘膜进入血液循环的类固醇激素导致血液中的该类固醇激素浓度快速升高。该类固醇激素在血液中的最大浓度优选在给药后小于 60 分钟的时间内达到, 特别优选在 15 ~ 30 分钟的时间内达到。

根据本发明的给药体系的特征在于类固醇激素高的生物利用率以及在血液中该激素的浓度实现具有明显渐退的脉冲状走势的能力。因此, 该给药体系能够实现脉动性的, 昼夜节律的或类似的, 适应自然节奏的激素治疗。

用该给药体系可以达到类固醇激素至少 25% 的生物利用率, 优选至少 50%。在一种特别优选的实施方式中, 释放出生物利用率为 70 ~ 75% 的类固醇激素。

该膜状给药体系除了载体材料和类固醇激素外还可以含有其它物质, 例如矫味剂、色素、渗透增强剂、甜料、填料、液态, 优选亲脂性助剂, 该助剂能够溶解类固醇激素, 并在载体材料(优选亲水性的)中形成第二相, 增溶剂、pH 稳定剂、崩解剂。在一种优选的实施方式中, 该给药体系不含渗透增强剂、吸收增强剂和/或渗透增强剂。

优选昼夜节律地使用该给药体系进行脉动性治疗。脉动性释放该药物通常能够更好地(时间药物性)治疗在其发病机理上具有振荡节奏的疾病, 如哮喘, 关节炎, 小肠癌以及其它癌症, 糖尿病, 心脏循环疾病, 胆囊疾病和神经性疾病。

特别优选该给药体系用于这样的治疗中, 其中通过每天一次给药, 在较短时间内, 优选在小于 60 分钟的时间内, 类固醇激素在血液中达到较高的浓度。该给药体系尤其是在雄性激素治疗中早晨给药一次, 从而在较短的时间内使服用的雄性激素达到较高的血液浓度。

根据本发明的类固醇激素可以是具有  $\log P$  值为 1.0 ~ 4.3 的雌激素、黄体酮、雄性激素以及皮质类固醇。

优选的雌激素是炔雌醇。优选的黄体酮是曲螺酮、地诺孕素、孕二烯酮、左旋甲基炔诺酮、醋酸环丙氯地孕酮。

本发明中合适的皮质类固醇是氢化可的松、氢化可的松-21-乙酸盐、甲泼尼龙醋酸酯、强的松龙，地夫可特，地夫可特醇，氟可龙或氟可龙水合物，氟可龙-21-新戊酸酯。

本发明中合适的雄性激素是睾酮，二氢睾酮， $7\alpha$ -甲基-19-去甲睾酮（MENT），MENT-17-乙酸盐， $7\alpha$ -甲基-11 $\beta$ -氟-19-去甲睾酮（eF-MENT），美睾酮，美替诺龙，南诺龙，氧甲氢龙和雄烯二酮。

所有实例都落在 1.0 ~ 4.3 的 log P 范围内。

根据本发明优选含有雄性激素 MENT 或 eF-MENT 的给药体系。

特别优选含有 95% HPMC 和 5% MENT 或 eF-MENT 的给药体系。

以下实施例说明合适的给药体系（“片层剂”）的制备。表 1 中描述了干燥的片层剂的组成。

实施例 1：将 5 g MENT 加入 700 ml 乙醇/水（50: 50）的溶液中，并搅拌至完全溶解。任选通过使用超声波促进溶解。然后向其中加入 95 g 羟丙基甲基纤维素（HPMC），并搅拌至完全溶解。使该混合物脱气，通过排刷刷涂并干燥。形成 50 ~ 100  $\mu$ m 厚的透明薄膜。通过将样品切割成相应的尺寸得到含有 1.5 mg MENT 的透明片剂。

实施例 2：将 3 g 薄荷醇和 2 g 麝香草脑加入 26 g ATMOS 300（= 油酸的单甘油酯和二甘油酯的混合物）和 4 g Tween 80（= 聚环氧乙烷-脱水山梨醇油酸酯-酯）中。进行搅拌，直至固体溶解。然后将 5 g MENT 加入该混合物中，并搅拌到活性物质完全溶解。将 60 g HPMC 加入 600 g 的 50: 50-乙醇-水-混合物中，并搅拌到完全溶解。将该有机相缓慢地并在快速搅拌下加入水相中，从而形成稠的奶油状物料。对混合物进行脱气和刷涂后进行干燥。形成 50 ~ 100  $\mu$ m 厚的透光的薄膜。通过将样品切割成相应的尺寸得到含有 1.5 mg MENT 的透光片层剂。

实施例 3：将 5 g MENT 加入 20 g ATMOS 300、10 g 辛醇和 5 g 卵磷脂的混合物中。进行搅拌，直至固体溶解。将 60 g HPMC 加入 600 g 水中，并搅拌到溶解。有机相在快速搅拌下加入水相中，从而形成稠的奶油状物料。对混合物进行脱气和刷涂后进行干燥。形成 50 ~ 100

$\mu\text{m}$  厚的透光的薄膜。通过将样品切割成相应的尺寸得到含有 1.5 mg MENT 的透光片层剂。

表 1: 干燥的 MENT-片层剂的组成

实施例	MENT (%)	HPMC (%)	ATMOS 300 (%)	Tween 80 (%)	辛醇 (%)	卵磷脂 (%)	薄荷醇 (%)	麝香草脑 (%)
1	5	95	-	-	-	-	-	-
2	5	60	26	4	-	-	3	2
3	5	60	20	-	10	5	-	-

说明, 实施例 1 的干燥体系含有单分子分散溶解在载体材料中的类固醇激素, 而在实施例 2 和 3 中, 类固醇激素作为溶液存在于油相中, 其又作为单独相包含在载体材料中。因此, 通过使用液态的优选亲脂性的助剂, 所述助剂能够溶解类固醇激素并在 (优选亲水的) 载体材料中形成第二相, 可以制得含有类固醇激素的膜状给药体系, 作为 "二相体系"。

#### 实验数据

在对健康男性的临床试点研究中检验, MENT-片层剂原则上是否适合于临床使用。该检验的主要方面涉及到通过该片层剂可达到的血液中的活性物质水平及其时间走向, 以及一般相容性。检验所述片层剂的三种不同剂量。各受检者在交叉设计中接受所有三种剂量, 分别作为单次给药。在单次给药之间的间歇时间至少为 48 小时。

这样确定这三种剂量, 使得实际上能够用现有的测量方法测量 MENT-血液水平, 即使在很小的生物利用率情况下至少也能以高的剂量级测量, 另一方面, 在很高的生物利用率情况下, 在用临床或前期临床数据证明的安全范围内尚可找到理论上可想象的峰值。

剂量组为 0.5 mg, 1.5 mg 和 3.0 mg。用片层剂大小来确定剂量的大小。所使用的片层剂含有 0.225 mg MENT /  $1\text{ cm}^2$ 。0.5 mg 剂量时, 单次施用面积  $2.22\text{ cm}^2$  的片层剂 (制剂 a), 1.5 mg 时, 施用面积  $6.67\text{ cm}^2$  的片层剂 (制剂 b), 3.0 mg 时, 施用各为  $6.67\text{ cm}^2$  的两

片层剂。所述片层剂由检验医师敷在颊内粘膜上。低剂量只敷在右侧上，中等剂量只敷在左侧上，对于高剂量，则在每侧上都使用一片。

一共有年龄 23 到 42 岁的 11 名男性接受了所述片剂，没有观察到相关的副作用。局部相容性很好。目测检查给药位置，没有出现不希望的局部反应的症状。在类似性分级的应用下，受检者描述对于局部相容性的主观印象。在此也没有表现出对相关不希望的作用的线索。

所述片层剂在多数应用中在 15 分钟内溶解。在少数情况下历时较长；一种情况下的最长时间为 33 分钟。可使用的数据支持以下看法，如果直到片层剂溶解的时间明显较长，则该生物利用率较小。

该 MENT 片剂表现出出乎意料好的生物利用率，约为 70~75% (表 2)。

表 2: MENT-片剂的生物利用率

治疗	制剂	剂量 (mg)	AUC (0-tlast) 几何平均 [ng × h/ml]	AUC (0-tlast) 几何平均 剂量标准化 [ng × h/ml]	AUC (0-tlast) 几何平均 剂量标准化 [ng × h/ml]	生物利用率 [%]
A	a	0.50	3.78	3.78	4.98	75.9
B	b	1.50	11.00	3.67	(在 i. v. 后加 入 0.5 mg MENT)	73.6
C	b	3.00	21.10	3.52		70.6

全部曲线下面积 (Gesamtexposition) 的个体间变化以 20% 以下作为最小分级。

不但 C-max 而且曲线下面积都表现出明显的剂量-线性。在 15~30 分钟之内测得最高浓度，然后快速下降；在大于 4 小时后，只可测得不明显的浓度。

为了确定 MENT-血清水平，使用 (特别是为该目的而研发和生效的) GC-MS 方法 (气相色谱法-质谱法耦合)。该方法利用负性化学离子化 (NCI = negative chemical ionisation) 方法，因而达到高的灵敏度，可以测量直到下限约 60 pg/ml 的浓度 (定量化的下限)。

还可以使用 GC-MS 方法进行灵敏度较小的测量，这不用 NCI，而使用电子离子化 (EI = electron ionisation) 的方法。

原则上还可以用在其它情况下可以考虑用于确定类固醇激素的其

它方法来确定 MENT-浓度。作为合适的实例，并非全面地可提及放射免疫测定法、LC-MS 技术或 HPLC 方法（高效液相色谱法）。

表 3: 所测试剂量的 MENT 片剂的药代动力学特征数据的概要

治疗	制剂	剂量 (mg)	C <sub>最大</sub> 几何平均(CV) [ng/ml]	T <sub>最大</sub> 中值(范围) [h]	AUC(0-t <sub>last</sub> ) 几何平均(CV) [ng × h/ml]
A	a	0.50	3.92 (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 = 变化系数

现有的 MENT 的临床结果表明，为了有效防止男性性腺功能减退的病痛，需要至少 0.3 ng / ml（约 1 nmol / l）的血清浓度。这比睾酮的最小浓度大致低 10 倍。

该 MENT-片层剂-体系毫无问题地达到该血清水平。用已发现的药物动力学，该 MENT-片层剂达到静脉内剂量。由于半值时间短，因此该片剂有意义地用于希望短时间的，但很有效的雄性激素增长。该适应征情况下的"短时间"是指小于 60 分钟的时间，优选 15 到 30 分钟。

可视为限于急性需求情况下的应用的优点在于，对睾丸的功能抑制作用很小，并且不用考虑对相应的生理功能的显著损害。因此，与长时间有效的雄性激素产品不同，在使用本发明的给药体系时，考虑既不损害现有的性腺睾酮合成也不妨碍精子生成的雄性激素作为活性物质。

因此，作为雄性激素领域的本发明给药体系的应用范围，每天给药一次，从而恢复年龄较大的男性昼夜节律的雄性激素节奏。对于男性而言，随着年龄增长而出现的内生睾酮浓度下降的特征尤其在于，失去了昼夜节律的节奏。在早晨时刻观察到的睾酮水平升高很大程度上没有了。年轻和老年男性之间睾酮水平的差异可以通过在早晨验血

---

来证实，相反，在晚上验收则仅有很小差别。借助本发明的给药体系，可以治疗由年龄引起的与相对雄性激素缺乏相应的雄性激素节奏，此时现有的自身睾酮产生实际上几乎不受影响。从而使治疗患者有利地可以自身简便并容易地进行。