

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192397** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.12.31

(22) Дата подачи заявки
2012.05.15

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61P 5/26 (2006.01)

(54) ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ БИОАДГЕЗИВНЫЕ ТЕСТОСТЕРОНОВЫЕ СОСТАВЫ В ВИДЕ ГЕЛЕЙ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА

(31) 61/486,324; 61/486,634

(32) 2011.05.15; 2011.05.16

(33) US

(62) 201391703; 2012.05.15

(71) Заявитель:
ЭЙСЕРУС БИОФАРМА ИНК. (CA)

(72) Изобретатель:
Креппнер Уэйн (CA), Фогарти Шивон (IE), Обереггер Вернер (CA), Мазс Пол Хосе Пьер Мари (BE)

(74) Представитель:
Рыбина Н.А. (RU)

(57) Изобретение относится к перназальным биоадгезивным тестостероновым составам в виде гелей для интраназального введения и способам заместительной терапии тестостероном для применения указанных перназальных тестостероновых биоадгезивных составов в виде гелей с обеспечением замедленной интраназальной доставки тестостерона у мужчин с дефицитом тестостерона для лечения, например субъектов мужского пола с диагностированным гипогонадизмом.

202192397

A2

A2

202192397

ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ БИОАДГЕЗИВНЫЕ ТЕСТОСТЕРОНОВЫЕ СОСТАВЫ В ВИДЕ ГЕЛЕЙ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА

Область техники

Настоящее изобретение относится к 4,0% и 4,5% интраназальным биоадгезивным тестостероновым гелям, обеспечивающим устойчивую интраназальную доставку тестостерона мужчинам, и способам лечения с применением интраназального введения, обеспечивающим безопасное замедленное высвобождение тестостерона при лечении мужчин с гипогонадизмом. В частности, настоящее изобретение относится к улучшенной заместительной гормональной терапии тестостероном (ЗГТТ) и к составам интраназальных тестостероновых гелей с замедленным высвобождением для лечения мужского гипогонадизма. Настоящее изобретение также относится к системе для интраназального нанесения точной дозировки указанных гелей в небольших объемах в оптимальной анатомической локализации в каждой ноздре мужчины так, что эффективное количество тестостерона наносится в каждой ноздре в оптимальной анатомической локализации для ЗГТТ, в том числе для эффективного лечения дефицита тестостерона у мужчин, такого как гипогонадизм.

Уровень техники

Андрогены представляют собой группу стероидов, имеющих в своем составе C19-углеродный скелет, которые вызывают маскулинизацию половых путей, а также развитие и поддержание мужских вторичных половых признаков. Они также способствуют наращиванию мышечной и костной массы, поддержанию либидо и сексуальной функции у мужчин. Тестостерон является основным андрогеном, который секретируется клетками Лейдига яичек, и его выработка увеличивается в период полового созревания. Смотрите, например, Tietz: Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th edition, Editors: Burtis CA, Ashwood ER, and Bruns DE (2006.). В настоящее время установлено, что дефицит андрогенов является относительно распространенным состоянием у пожилых мужчин. Смотрите, например, 2. Wang C, Swerdloff R.S.: Androgen replacement therapy. Ann Med, 29: 365-370 (1997); Matsumoto A.M.: Andropause: clinical implications of the decline in serum Testosterone levels with aging in men. J Gerontol A Med Sci, 57: M76-M99 (2002); and Haren Mtet al.: Andropause: a quality-of-life issue in older males. Med Clin North Am, 90: 1005-1023 (2006). Гормональная терапия тестостероном показана при заместительной терапии и у мужчин, заболевания которых сопровождаются дефицитом

или отсутствием эндогенного тестостерона, например, для лечения мужского гипогонадизма. Это может привести к сексуальной дисфункции, потере мышечной массы, увеличению количества жировых отложений, бесплодию, уменьшению роста бороды и волосяного покрова на теле и другим заболеваниям.

Гипогонадизм определяют как дефицит тестостерона. Мужской гипогонадизм может быть врожденным или может развиваться в более позднем возрасте из-за, например, повреждения, травмы, хирургического вмешательства, инфекции, болезни, приема лекарственных препаратов и/или старения. Как правило, мужской гипогонадизм, начавшийся в раннем детском возрасте, имеет минимальные последствия и в целом остается не выявленным до задержки полового созревания. Симптомы и признаки, связанные с началом мужского гипогонадизма в раннем детском возрасте, если заболевание не лечили, включают слабое развитие мышечной массы и незначительный рост волос на теле, включая слабый рост волос на лице, лобке, груди и подмышечных впадинах, пронзительный голос, чрезмерный рост рук и ног по отношению к туловищу, небольшой размер мошонки, нарушение роста пениса и яичек и другие отклонения роста, например, роста и созревания предстательной железы и семенных пузырьков. При развитии мужского гипогонадизма во взрослом возрасте симптомы могут включать нарушение выработки сперматозоидов, остеопороз, потерю мышечной массы или изменения мускулатуры тела и распределения жировой ткани, усталость и потерю энергии, слабость, анемию, перепады настроения, например, депрессию и злость, снижение когнитивных способностей, включая потерю памяти и неспособность сконцентрироваться, нарушения сна, гинекомастию, уменьшение роста бороды и волос на теле, импотенцию, эректильную дисфункцию; уменьшением объема закулята, бесплодие, снижение полового влечения (снижение либидо) и регрессию других вторичных половых признаков.

Мужской гипогонадизм обозначают как первичный гипогонадизм, который вызван нарушением функции яичек, либо центральный или вторичный гипогонадизм, который развивается вследствие нарушения функции гипоталамо-гипофизарной оси. При первичном гипогонадизме наблюдается нехватка выработки тестостерона в яичках, поскольку яички не отвечают на фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ). В результате при первичном мужском гипогонадизме наблюдают повышение концентраций обоих гормонов – ФСГ и ЛГ. Наиболее частой причиной первичного мужского гипогонадизма является синдром Клайнфельтера. Другие врожденные причины первичного гипогонадизма могут включать, например, двусторонний врожденный анорхизм, гипоплазию клеток Лейдига (аплазию клеток

Лейдига), неопущение яичек (крипторхизм), синдром Нунан, миотоническую дистрофию (МД) и нарушения ферментативного синтеза тестостерона. Причины развития первичного гипогонадизма во взрослом возрасте могут включать старение, аутоиммунные заболевания, хирургические вмешательства, химиотерапию, облучение, инфекции, болезни, хирургические вмешательства, алкоголизм, лекарственную терапию и использование наркотиков для развлечения.

При вторичном или центральном гипогонадизме в гипоталамусе вырабатываются недостаточные количества ФСГ и ЛГ. Связанные с половыми органами причины развития вторичного или центрального гипогонадизма включают, например, синдром Кальмана, синдром Прадера-Вилли (PWS), синдром Денди-Уокера, изолированный дефицит лютеинизирующего гормона (ЛГ) и идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм (ИГТ). Причины развития вторичного или центрального гипогонадизма во взрослом возрасте могут включать старение, болезни, инфекции, опухоли, кровотечения, дефицит питательных веществ, алкоголизм, цирроз печени, ожирение, потерю веса, синдром Кушинга, гипопитуитаризм, гиперпролактинемия, гемохроматоз, хирургические вмешательства, травмы, лекарственную терапию и использование наркотиков для развлечения.

При первичном мужском гипогонадизме наблюдаемые концентрации тестостерона ниже нормальных, а концентрации ФСГ и ЛГ обычно выше нормальных. При вторичном или центральном мужском гипогонадизме наблюдаемые концентрации тестостерона, ФСГ и ЛГ ниже нормальных. Таким образом, диагноз первичного или вторичного мужского гипогонадизма обычно подтверждается на основании концентраций гормонов, при проведении оценки концентрации тестостерона в крови при первичном и вторичном гипогонадизме характеризуются как низкие и должны быть восполнены. Лечение обычно зависит от этиологии, но, как правило, включает заместительную гормональную терапию тестостероном. В Соединенных Штатах Америки тестостерон может быть введен в виде внутримышечной инъекции, с помощью трансдермального пластыря или трансдермального геля. В других странах могут быть доступны препараты тестостерона для приема внутрь.

В связи с тем, что миллионы мужчин в Соединенных Штатах Америки, а также во всем мире, страдают от гипогонадизма, существует реальная и неотложная потребность в эффективной и удобной медицинской терапии, которая может обеспечить лечение этого заболевания, с тем чтобы улучшить качество жизни этих людей. Одна из терапевтических целей упомянутой терапии, направленная на решение данной неотложной потребности, может заключаться в восстановлении концентраций тестостерона у мужчин до

концентраций, наблюдаемых у молодых мужчин, для облегчения симптомов, которые обычно связаны с гипогонадизмом, возможно вызванным дефицитом тестостерона.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении преодолены ограничения и недостатки, связанные с доступной в настоящее время заместительной гормональной терапией тестостероном (ЗГТТ), и в частности с доступной в настоящее время терапией тестостероном для лечения гипогонадизма у мужчин посредством открытия новых гелей для периназального введения и способов их применения для ЗГТТ и лечения гипогонадизма. В частности, в настоящем изобретении преодолены ограничения и недостатки доступных в настоящее время методов введения тестостерона за счет обнаружения новых составов тестостероновых гелей с усовершенствованной дозировкой, специально разработанных для интраназального введения, чтобы доставить терапевтически эффективные количества тестостерона для лечения мужчин, страдающих от дефицита тестостерона, включая гипогонадизм, и/или тех, у кого был диагностирован дефицит тестостерона, включая гипогонадизм.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество тестостерона, которое является достаточным, чтобы вызвать терапевтический или профилактический эффект при применении в заместительной гормональной терапии тестостероном или дополнительной терапии в лечении мужского дефицита тестостерона, а именно, гипогонадизма у мужчин.

Следовательно, в целом настоящее изобретение относится к новым улучшенным и существенно менее раздражающим составам тестостероновых гелей с новой дозировкой, приготовленным с содержанием тестостерона в количестве от приблизительно 4% до 8,0% по массе, предпочтительно от приблизительно 4,0% до приблизительно 4,5% по массе, и более предпочтительно приблизительно 4,0%, приблизительно 4,5% и 8,0% по массе, для назального введения с обеспечением доставки терапевтически эффективного количества тестостерона для эффективного лечения мужчин, у которых диагностирован дефицит тестостерона, включая гипогонадизм.

Согласно настоящему изобретению величины скорости диффузии тестостерона (Т) в составе гелей для интраназального введения в соответствии с настоящим изобретением через мембрану диффузионной ячейки Франца, как это предусмотрено в настоящем изобретении, составляют приблизительно от 28 до 100 (угловой коэффициент/мгТ%), и предпочтительно приблизительно от 30 до 95 (угловой коэффициент/мгТ%). В отношении гелей для интраназального введения, приготовленных с содержанием тестостерона

приблизительно от 4,0% до 4,5%, предпочтительные величины скорости диффузии тестостерона составляют приблизительно от 28 до 35 (угловой коэффициент/мгТ%).

Настоящее изобретение также относится к новым способам перназального введения назальных тестостероновых гелей. В целом, новые способы включают местное нанесение тестостероновых гелей для интраназального введения в носовой полости каждой ноздри для доставки терапевтически эффективного количества тестостерона в меньших объемах в пересчете на время действия дозы с обеспечением устойчивых эффективных концентраций тестостерона в мозге и/или крови для применения в ЗГТТ, в частности для эффективного лечения мужчин, нуждающихся в тестостероне для лечения гипогонадизма.

В частности настоящее изобретение относится к биологически доступным составам тестостероновых гелей для интраназального введения, которые можно вводить перназально для применения в ЗГТТ и при лечении субъектов с гипогонадизмом. В соответствии с настоящим изобретением, и в качестве примера, область настоящего изобретения включает:

- Лечение с использованием однократных устройств, предварительно заполненных 125 мкл 4,0% тестостеронового геля, для доставки приблизительно 5,0 мг тестостерона в одну ноздрю (интраназально) при введении, например, три раза в сутки (общая доза 30 мг/сутки);

- Лечение с использованием однократных устройств, предварительно заполненных приблизительно 150 мкл 4,5% тестостеронового геля, для доставки приблизительно 6,75 мг тестостерона в одну ноздрю (интраназально) при введении, например, два раза в сутки (общая доза 27,0 мг/сутки); и/или

- Лечение с использованием однократных устройств, предварительно заполненных приблизительно 125 мкл 4,5% тестостеронового геля, для доставки приблизительно 5,625 мг тестостерона в одну ноздрю (интраназально) при введении, например, три раза в сутки (общая доза 33,75 мг/сутки).

В целом, составы тестостероновых гелей для интраназального введения согласно настоящему изобретению приготовлены с содержанием приблизительно 4% и 4,5% тестостерона по массе, причем тестостерон хорошо всасывается, когда указанные составы гелей вводят перназально субъектам с гипогонадизмом. В частности тестостерон быстро всасывается после перназального введения, причем максимальная концентрация достигается в течение от 36 минут до 1 часа 6 минут (среднее значение $T_{\text{макс}}$) после интраназального введения и максимальная концентрация в сыворотке крови достигается приблизительно через 1-2 ч после назального введения. Максимальную концентрацию тестостерона в течение 24-часового интервала наблюдали во время первого введения (0-10

часов) приблизительно у 57-71% мужчин с гипогонадизмом, в то время как приблизительно у 29-43% субъектов максимальную концентрацию тестостерона в течение 24-часового интервала наблюдали во время последующих введений.

Составы, содержащие 4% и 4,5% тестостерона по массе, обеспечивают неожиданные свойства. Важно отметить, что растворимость тестостерона в чистом касторовом масле составляет максимум 3,6% и снижается до 3,36% в 4% лабрафиле. Добавление белой сажи (аэросил, кабосил) может повысить растворимость тестостерона в касторовом масле до 4,5% даже в присутствии 4,0% лабрафила. Этот факт может быть парадоксальным для специалиста в данной области. Тем не менее, не желая быть связанными соответствием с какой-либо конкретной теорией, авторы полагают, что данное повышение растворимости в присутствии диоксида кремния обусловлено, по крайней мере, частично, тем фактом, что SiO_2 адсорбирует приблизительно 10% тестостерона.

В соответствии с новыми способами, предложенными согласно настоящему изобретению, тестостероновые гели для интраназального введения наносят местно на наружную сторону внешней стенки (напротив носовой перегородки), внутри носовой полости в каждую ноздрю, предпочтительно приблизительно от середины и до приблизительно верхней части наружной стороны внешней стенки внутри полости носа (напротив носовой перегородки), т.е. непосредственно под хрящевой частью наружной стороны внешней стенки каждой ноздри. После введения геля в каждую ноздрю, субъект осторожно и тщательно сдавливает и/или растирает нос снаружи таким образом, чтобы сохранялся контакт нанесенного геля со слизистыми оболочками в носовой полости для замедленного высвобождения тестостерона на протяжении периода действия дозы. Обычная величина наносимой при перназальном введении дозы тестостеронового геля находится в пределах приблизительно от 50 до приблизительно 150 мкл для одной ноздри, предпочтительно приблизительно от 125 до приблизительно 150 мкл для одной ноздри.

При реализации способов согласно настоящему изобретению приблизительно от 50 мкл до приблизительно 150 мкл тестостеронового геля для интраназального введения согласно настоящему изобретению вносят в каждую ноздрю субъекта один или два раза в сутки или три раза в сутки, например, в течение одной, двух, трех, четырех или более последовательных недель, или в течение двух, трех, четырех, пяти, шести или более суток подряд, или с перерывами, например, один раз через сутки, или один, два или три раза в неделю, или по требованию один или два раза в течение одних суток, в качестве ЗГТТ или для лечения мужского дефицита тестостерона, включая мужской гипогонадизм.

Также в область настоящего изобретения включены составы тестостероновых гелей для назального введения, которые являются фармацевтически эквивалентными,

терапевтически эквивалентными, биоэквивалентными и/или взаимозаменяемыми, независимо от способа, выбранного для демонстрации эквивалентности или биоэквивалентности, такого как фармакокинетические методики, микродиализ, методы *in vitro* и *in vivo* и/или клинические конечные точки, описанные в настоящей заявке. Соответственно, в область настоящего изобретения включены составы тестостероновых гелей для назального введения, которые являются биоэквивалентными, фармацевтически эквивалентными и/или терапевтически эквивалентными, в частности составы тестостероновых гелей для назального введения, которые содержат 0,15% тестостерона от массы состава в виде геля, 0,45% тестостерона от массы состава в виде геля и 0,6% тестостерона от массы состава в виде геля, при использовании в соответствии со способом терапии, предложенным в настоящем изобретении, для лечения аноргазмии и/или сниженного сексуального влечения путем интраназального введения. Соответственно, в область настоящего изобретения включены: (а) фармацевтически эквивалентные составы тестостероновых гелей для назального введения, которые содержат одинаковое количество тестостерона в одинаковой лекарственной форме; (б) биоэквивалентные составы тестостероновых гелей для назального введения, которые являются химически эквивалентными и которые при введении одним и тем же людям с помощью одних и тех же схем приема обеспечивают сопоставимую биодоступность; (в) терапевтически эквивалентные составы тестостероновых гелей для назального введения, которые при введении одним и тем же людям с помощью одних и тех же схем приема обеспечивают по существу сопоставимую эффективность и/или токсичность; и (г) взаимозаменяемые составы тестостероновых гелей для назального введения согласно настоящему изобретению, которые являются фармацевтически эквивалентными, биоэквивалентными и терапевтически эквивалентными.

Хотя тестостероновые гели для интраназального введения согласно настоящему изобретению являются предпочтительными фармацевтическими препаратами, при применении новых способов согласно настоящему изобретению следует понимать, что новые составы гелей для местного интраназального введения и способы согласно настоящему изобретению также включают перназальное введение любого подходящего активного вещества как по отдельности, так и в комбинации с тестостероном или другими активными веществами, такими как нейростероиды или половые гормоны (например, андрогены и прогестины, такие как тестостерон, эстрадиол, эстрон, эстроген, прогестерон и т.д.), нейротрансмиттеры (например, ацетилхолин, адреналин, норадреналин, допамин, серотонин, мелатонин, гистамин, глутамат, гамма-аминомасляная кислота, аспартат, глицин, аденозин, АТФ, ГТФ, окситоцин, вазопрессин, эндорфин, оксид азота,

прегненолон и т.д.), простагландины, бензодиазепины, такие как диазепам, мидазолам, лоразепам и т.д., а также ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, тадалафил, варденафил и т.д., в любой подходящей лекарственной форме, такой как жидкость, сливки, мазь, бальзам или гель. Примеры дополнительных составов для местного введения для применения в соответствии с новыми способами согласно настоящему изобретению включают составы для местного перназального введения, раскрытые, например, в патентах США №5578588, 5756071 и 5756071 и в публикациях патентов США №2005/0100564, 2007/0149454 и 2009/0227550, которые полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Настоящее изобретение также относится к упакованным фармацевтическим продуктам, содержащим новые и улучшенные составы тестостероновых гелей для назального введения согласно настоящему изобретению. Например, в область настоящего изобретения включены предварительно заполненные, одно- или многодозные аппликаторные системы для перназального введения, с нанесением уникальным стратегическим способом тестостероновых гелей для назального введения на предпочтительные участки в носовой полости, с целью реализации новых способов и принципов согласно настоящему изобретению. В целом аппликаторные системы согласно настоящему изобретению представляют собой, например, безвоздушные дозаторы жидкости, системы дозирования жидкости с погружной трубкой, насосы, предварительно заполненные однодозные шприцы или любую другую систему, которая подходит для реализации способов согласно настоящему изобретению. Указанные аппликаторные системы или насосы включают, например, камеру, предварительно заполненную однократной дозой или многократными дозами тестостеронового геля для интраназального введения согласно настоящему изобретению, которая закрыта насадкой подающего устройства или колпачком. Насадка подающего устройства может включать выпускной канал и наконечник, при этом указанная насадка подающего устройства имеет форму, соответствующую внутренней поверхности ноздри пользователя для: (а) единообразной доставки однородных единиц дозирования тестостеронового геля для интраназального введения согласно настоящему изобретению при перназальном введении в носовую полость, и (б) нанесения на предписанный участок в каждую ноздрю субъекта в соответствии с новыми способами и принципами настоящего изобретения. Примеры предварительно заполненных многодозных систем нанесения включают, например, (а) систему COMOD от компании Ursatec, Verpackung-GmbH, Шиллерштрассе 4, 66606 Санкт-Вендель, Германия, (б) безвоздушные аппликаторные системы Albion или Digital от компании Airlessystems, RD 149 27380 Шарлевал, Франция или 250 Норс Рут 303

Конжерс, Нью-Йорк 10950, (в) аппликаторные системы для назального введения от компании Neорас, The Tube, Hoffmann Neорас AG, Бургдорфштрассе 22, Постфах, 3672 Обердиссбах, Швейцария, или (г) шприцы, описанные в настоящей заявке в примерах ниже.

Многодозное диспенсерное устройство для назального введения лекарственного средства согласно вариантам реализации настоящего изобретения, например, безвоздушная аппликационная система Albion или Digital от компании Airlessystems, состоит из контейнера с жидкостью и распределительного насоса для доставки нескольких доз геля или другого состава для местного введения. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения многодозное диспенсерное устройство для назального введения лекарственного средства приспособлено для безвоздушной системы дозирования жидкости. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения многодозное диспенсерное устройство для назального введения лекарственного средства приспособлено для системы дозирования жидкости с погружной трубкой.

Примером безвоздушной системы, включенной в настоящее изобретение, является система для доставки жидкости, в том числе геля, без необходимости контакта сжатого газа или воздушного насоса с жидкостью (или гелем). В целом безвоздушная система согласно настоящему изобретению включает эластичный пакет, содержащий жидкость, твердый цилиндрический контейнер, движущийся поршень, аспирационный насос, дозирующий клапан и подающую насадку, например, согласно Фиг. 1-4. См. также Фиг. 7А, 7В, 8А, 8В, 9А, 9В, 10А, 10В и 11.

В соответствии с настоящим изобретением многодозное диспенсерное устройство 100 согласно Фиг. 1 снабжено контейнером для жидкости 120, распределительным насосом 140 и колпачком 102.

Контейнер для жидкости 120 содержит корпус контейнера 122, основание 124 и горловину 126. Распределительный насос 140 прикреплен к горловине муфтой 128. Верхний конец корпуса контейнера 122 закрыт распределительным насосом 140. Муфта 128 плотно прижимает прокладку горловины 150 к верхнему концу корпуса контейнера 122. В корпусе контейнера 122 формируется вакуум, в нем также содержится жидкость для дозирования.

Распределительный насос 140 закрыт насадкой подающего устройства 130, которая удерживает шток 144 на головке штока. Насадка подающего устройства 130 содержит выпускной канал 132 и наконечник 134.

Насадка подающего устройства 130 имеет форму, которая соответствует внутренней поверхности ноздри пользователя. Насадка подающего устройства 130 может

перемещаться между нижним открытым положением и верхним закрытым положением. Пользователь снимает колпачок 102 и вставляет насадку подающего устройства 130 в ноздрю. При нажатии пользователем насадки подающего устройства 130, приводящем ее в нижнее открытое положение, жидкость из дозирующей камеры 180 извлекается распределительным насосом 140 и подается из наконечника 134 через выпускной канал 132 насадки подающего устройства 130.

На Фиг. 2 показан распределительный насос 140 в поперечном сечении.

Распределительный насос имеет корпус 142, снабженный нижним заборным устройством, которое имеет впускной клапан 160 с шаром 162 в качестве клапанного элемента. Шар 162 удерживается на месте с помощью коробки клапана 164 и возвратной пружины 170.

На нижнем конце штока 144 расположен колпак пружины 172. Поршень 174 расположен над колпаком пружины 172. Шток 144 проходит через осевое отверстие основания поршня 176.

Боковые стенки поршня 174 прилегают кромками к корпусу распределительного насоса 142. Муфта 128 плотно прижимает уплотнительную прокладку штока 152 к манжете штока 146, корпусу распределительного насоса 142 и верхней части поршня 174.

Пружина предварительного сжатия 178 размещена между основанием поршня 176 и манжетой штока 146. Пружина предварительного сжатия 178 смещает насадку подающего устройства 130 при помощи штока 144 в закрытое положение.

Возвратная пружина 170, которая возвращает поршень 174 в верхнее положение, сжата между двумя противоположными опорными участками на коробке клапана 164 и колпаком пружины 172.

Распределительный насос 140 включает дозирующую камеру 180, образованную между коробкой клапана 164 и поршнем 174. При нажатии пользователем насадки подающего устройства, приводящем его в нижнее открытое положение, жидкость из дозирующей камеры извлекается распределительным насосом 140 и подается через наконечник насадки подающего устройства 130.

При освобождении пользователем насадки подающего устройства 130, приводящем его в верхнее закрытое положение, жидкость из корпуса контейнера 122 извлекается в дозирующую камеру 180 распределительным насосом 140. Таким образом, обеспечивается доза жидкости для высвобождения при следующем нажатии насадки подающего устройства пользователем.

В другом варианте реализации настоящего изобретения диспенсер 200 согласно Фиг. 3 снабжен контейнером для жидкости 220, распределительным насосом 240 и колпачком 202.

Контейнер для жидкости 220 содержит корпус контейнера 222, основание 224 и горловину 226. Распределительный насос 240 прикреплен к горловине муфтой 228. Верхний конец корпуса контейнера 222 закрыт распределительным насосом 240. Муфта 228 плотно прижимает прокладку горловины 250 к верхнему концу корпуса контейнера 222. Корпус контейнера 222 содержит жидкость для дозирования.

Распределительный насос 240 закрыт насадкой подающего устройства 230, которая удерживает шток 244 на головке штока. Насадка подающего устройства 230 содержит выпускной канал 232 и наконечник 234. Насадка подающего устройства 230 имеет форму, которая соответствует внутренней поверхности ноздри пользователя. Насадка подающего устройства 230 выполнена с возможностью перемещения между нижним открытым положением и верхним закрытым положением. Пользователь снимает колпачок 202 и вставляет насадку подающего устройства 230 в ноздрю. При нажатии пользователем насадки подающего устройства 230, приводящем его в нижнее открытое положение, жидкость в дозирующей камере 280 извлекается распределительным насосом 240 и подается из наконечника 234 через выпускной канал 232 насадки подающего устройства 230.

На Фиг. 4 показан распределительный насос 240 в поперечном сечении.

Распределительный насос имеет корпус 242, снабженный нижним заборным устройством, которое имеет впускной клапан 260 с шаром 262 в качестве клапанного элемента. Шар 262 удерживается на месте коробкой клапана 264 и возвратной пружиной 270. Погружная трубка 290 может быть необязательно продолжена вниз от впускного клапана 260 и погружена в жидкость, которая содержится в корпусе контейнера.

На нижнем конце штока 244 расположен колпак пружины 272. Поршень 274 расположен над колпаком пружины 272. Шток 244 проходит через осевое отверстие основания поршня 276.

Боковые стенки поршня 274 прилегают кромками к корпусу распределительного насоса 242. Муфта 228 плотно прижимает прокладку штока 252 к манжете штока 246, корпусу распределительного насоса 242 и верхней части поршня 274.

Пружина предварительного сжатия 278 размещена между основанием поршня 276 и манжетой штока 246. Пружина предварительного сжатия 278 смещает насадку подающего устройства 230 посредством штока 244 в закрытое положение.

Возвратная пружина 270, которая возвращает поршень 274 в верхнее положение, сжата между двумя противолежащими опорными участками на коробке клапана 264 и колпаком пружины 272. Распределительный насос 240 имеет дозирующую камеру 280, образующуюся между коробкой клапана 264 и поршнем 274. При нажатии пользователем насадки подающего устройства, приводящем его в нижнее открытое положение, воздух поступает в дозирующую камеру 280, что приводит к извлечению жидкости, содержащейся в дозирующей камере, распределительным насосом 240 и ее поступлению из наконечника насадки подающего устройства 230.

При освобождении пользователем насадки подающего устройства 230, приводящем его в верхнее закрытое положение, воздух, содержащийся в дозирующей камере 280, выталкивает жидкость в корпусе контейнера 222 в дозирующую камеру 280. Таким образом, доза жидкости подготавливается к следующему приведению в действие насадки подающего устройства пользователем.

Количество жидкости, извлекаемое распределительным насосом в дозирующую камеру, может иметь фиксированный объем. Распределительные насосы могут быть различных размеров для того чтобы использовать весь спектр объемов доставки. Например, распределительный насос может иметь объем доставки 140 мкл.

Диспенсеры согласно настоящему изобретению позволяют наносить гель для местного интраназального введения или другие составы для местного интраназального введения, предпочтительно перназального, которые содержат другие или дополнительные активные вещества, такие как нейростероиды или половые гормоны (например, андрогены и прогестины, такие как тестостерон, эстрадиол, эстрон, эстроген, прогестерон и т.д.), медиаторы (например, ацетилхолин, адреналин, норадреналин, допамин, серотонин, мелатонин, гистамин, глутамат, гамма-аминомасляная кислота, аспартат, глицин, аденозин, АТФ, ГТФ, окситоцин, вазопрессин, эндорфин, оксид азота, прегненолон и т.д.), простагландины, бензодиазепины, такие как диазепам, мидазолам, лоразепам и т.д., и ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, варденафил, тадалафил и т.д., в виде жидкости, сливок, мази, бальзама или геля. Диспенсеры могут быть пригодны для косметического, дерматологического или фармацевтического применения. Примеры составов для местного интраназального введения, предназначенных для местного перназального применения, которые могут быть нанесены в соответствии с настоящим изобретением, включают тестостероновые гели для перназального введения согласно настоящему изобретению или другие гели для местного интраназального введения, в которых тестостерон заменен или присутствует в комбинации с другим активным веществом в эффективных количествах, например активными веществами, которые

обсуждались в настоящей заявке выше. Помимо этого, другие содержащие тестостерон составы, которые пригодны и предназначены для нанесения из диспенсеров и/или в соответствии со способами, предложенными в настоящем изобретении, включают составы, раскрытые, например, в патентах США №5578588, 5756071 и 5756071 и публикациях патентов США №2005/0100564, 2007/0149454 и 2009/0227550, которые полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Специалисты в данной области техники должны понимать, что количество тестостерона в тестостероновом геле для интраназального введения с более низкой дозировкой согласно настоящему изобретению, которое будет терапевтически эффективным в конкретной ситуации, будет зависеть от таких факторов, как схема дозирования, место применения, конкретный состав в виде геля, длительность действия дозы и заболевание, которое лечат. По этой причине в настоящей заявке практически невозможно определить конкретные количества для введения, однако полагают, что специалисты в данной области техники смогут определить соответствующие терапевтически эффективные количества на основании методических указаний, предоставленных в настоящей заявке, доступной в данной области информации, которая относится к заместительной гормональной терапии тестостероном, а также стандартных испытаний.

Также следует понимать, что приведенное выше краткое описание настоящего изобретения не предполагает описание каждого раскрытого варианта реализации или каждого воплощения настоящего изобретения. Далее в описании в качестве примера представлены иллюстративные варианты реализации. В нескольких местах по тексту настоящего описания методические указания приведены в виде примеров, причем примеры могут быть использованы в различных комбинациях. В каждом случае указанные примеры служат только в качестве репрезентативных групп и не должны интерпретироваться в качестве исключающих примеров.

Краткое описание чертежей

Вышеуказанные и другие цели, преимущества и признаки настоящего изобретения, а также способы их реализации, станут более очевидными после рассмотрения следующего подробного описания настоящего изобретения, рассматриваемого совместно с прилагаемыми фигурами и примерами, которые иллюстрируют варианты реализации, где:

На Фиг. 1 показана боковая проекция первого варианта реализации настоящего изобретения;

На Фиг. 2 показана боковая проекция в поперечном сечении распределительного насоса согласно первому варианту реализации настоящего изобретения;

На Фиг. 3 показана боковая проекция второго варианта реализации настоящего изобретения;

На Фиг. 4 показана боковая проекция в поперечном сечении распределительного насоса согласно второму варианту реализации настоящего изобретения;

На Фиг. 5 показана боковая проекция второго варианта реализации настоящего изобретения, относящегося к безвоздушному корпусу контейнера согласно настоящему изобретению;

На Фиг. 6 показана боковая проекция в поперечном сечении второго варианта реализации настоящего изобретения, относящегося к цифровому подающему устройству и закругленной крышке;

На Фиг. 7А показана правая ноздря субъекта №1 после введения с помощью однодозного шприца;

На Фиг. 7В показана левая ноздря субъекта №1 после введения с помощью многодозного диспенсера;

На Фиг. 8А показана правая ноздря субъекта №2 после введения с помощью однодозного шприца;

На Фиг. 8В показана левая ноздря субъекта №2 после введения с помощью многодозного диспенсера;

На Фиг. 9А показана правая ноздря субъекта №3 после использования однодозного шприца;

На Фиг. 9В показана левая ноздря субъекта №3 после введения с помощью многодозного диспенсера;

На Фиг. 10А и 10В показано применение многодозного диспенсера в соответствии с настоящим изобретением;

На Фиг. 11 показано многодозное диспенсерное устройство в соответствии с настоящим изобретением;

На Фиг. 12 показана схема диффузионной ячейки Франца для сравнения испытаний в соответствии с примером 5;

На Фиг. 13 представлен график, показывающий изменение концентрации тестостерона в сыворотке с течением времени для 4,5% биоадгезивного тестостеронового геля, который вводили в каждую ноздрю мужчины, страдающего от гипогонадизма, два раза в сутки в соответствии с настоящим изобретением, по сравнению с нормальной фармакокинетикой тестостерона у молодых здоровых взрослых мужчин, как показано в

работе Diver MJ. et al: Diurnal rhythms of total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. Clinical Endocrinology, 58: 710-717 (2003);

На Фиг. 14 показано сравнение TBS 1 А 8% (часть I);

На Фиг. 15 показано сравнение TBS 1 А 8% (часть I);

На Фиг. 16 показано сравнение 6-часового и 24-часового испытаний (RD11101 и RD11102)

На Фиг. 17 показано сравнение TBS 1 А 4% (часть I);

На Фиг. 18 показано сравнение TBS 1 А 4% (часть II);

На Фиг. 19 показано сравнение TBS 1 А 4% (часть III);

На Фиг. 20 показано сравнение партий с более медленной диффузией;

На Фиг. 21 показано сравнение 6-часового и 24-часового испытаний (RD11063 и RD11085); и

На Фиг. 22 показано сравнение 400 мг и 1 г геля (RD11063).

Подробное описание изобретения

Далее приведено подробное описание настоящего изобретения и примеров, относящихся к новым интраназальным тестостероновым гелям с более низкой дозировкой, аппликаторным устройствам и способам согласно настоящему изобретению, которое представлено посредством иллюстраций, чтобы обеспечить более полное понимание сущности настоящего изобретения и многих его сопутствующих преимуществ.

В настоящем описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа, предваряемые и не предваряемые определением «указанный», используются взаимозаменяемо и предназначены для включения формы множественного числа, а также относятся к каждому значению, если иное не следует из контекста. Также в настоящей заявке «и/или» относится и включает любые и все возможные комбинации одного или более из перечисленных элементов, также как и отсутствие комбинаций при альтернативной интерпретации («или»).

В настоящей заявке «по меньшей мере один» означает «один или более» из перечисленных элементов.

Формы единственного числа предназначены для включения форм множественного числа и также используются в настоящей заявке взаимозаменяемо, где это уместно, и относятся к каждому значению, если не указано иное.

Если не указано иное, формы всех терминов, которые пишутся с заглавных и прописных букв, относятся к каждому значению.

Если не указано иное, следует понимать, что в настоящем описании предусмотрено, что все числа, выражающие количества, соотношения и численные свойства ингредиентов, условий реакций и т.д., используемые в описании и формуле изобретения, могут быть модифицированы во всех случаях термином «приблизительно».

Все доли, проценты, соотношения и т.д. в настоящей заявке являются массовыми, если не указано иное.

В настоящей заявке «биоэквивалентность» или «биологически эквивалентный» относится к вводимым назально составам тестостероновых гелей или лекарственных препаратов, которые являются фармацевтически эквивалентными и их биодоступность (скорость и степень всасывания), после введения в той же молярной дозе или количестве, сопоставима в такой степени, что их терапевтическое действие, в отношении безопасности и эффективности, является по существу сходным. Другими словами, биоэквивалентность или биоэквивалентный означает отсутствие существенных различий в отношении величин скорости и степени, с которыми тестостерон становится доступным из указанных составов в месте действия тестостерона при введении в одинаковой молярной дозе в аналогичных условиях, например, скорость, с которой тестостерон может высвобождаться из указанного состава, и скорость, с которой тестостерон может всасываться и/или становиться доступным в месте действия, чтобы оказать влияние на ЗГТТ, включая гипогонадизм. Другими словами, существует высокая степень сходства показателей биодоступности двух лекарственных препаратов, содержащих составы тестостероновых гелей для назального введения (в одинаковой галеновой форме) в одной и той же молярной дозе, которые маловероятно приведут к клинически значимым различиям в отношении терапевтического действия или нежелательных лекарственных реакций, или обоих. В настоящей заявке термины «биоэквивалентность», а также «фармацевтическая эквивалентность» и «терапевтическая эквивалентность» используются согласно их определению и/или применению (а) Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), (б) в Кодексе федеральных правил (CFR), раздел 21, (в) Министерством здравоохранения Канады, (г) Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), и/или (д) Японским министерством здравоохранения и социального обеспечения. В этой связи следует понимать, что в область настоящего изобретения включены составы тестостероновых гелей для назального введения или лекарственных препараты, которые могут быть биоэквивалентны другим составам тестостероновых гелей для назального введения или лекарственным препаратам согласно настоящему изобретению. В качестве примера: первый тестостероновый состав в виде геля для назального введения или лекарственный препарат является биоэквивалентным

второму составу тестостеронового геля для назального введения или лекарственному препарату в соответствии с настоящим изобретением, когда измерение по меньшей мере одного фармакокинетического параметра(ов), например, $C_{\text{макс}}$, $T_{\text{макс}}$, AUC и т.д. первого тестостеронового состава в виде геля для назального введения или лекарственного препарата изменяется не более чем приблизительно на $\pm 25\%$ по сравнению с измерением этого же фармакокинетического параметра для второго тестостеронового состава в виде геля для назального введения или лекарственного препарата согласно настоящему изобретению.

В настоящей заявке термин «биодоступность» или «биодоступный» в общем относится к скорости и степени всасывания тестостерона в системный кровоток и более конкретно к скорости или измерениям, предназначенным для отражения величины скорости и степени, с которой тестостерон становится доступным в месте действия или всасывается из лекарственного препарата и становится доступным в месте действия. Другими словами, и в качестве примера, степень и скорость всасывания тестостерона из состава в виде геля для назального введения с более низкой дозировкой согласно настоящему изобретению, как показано с помощью кривой зависимости концентрации тестостерона в системном кровотоке от времени.

В настоящей заявке термины «фармацевтическая эквивалентность» или «фармацевтически эквивалентный» относятся к составам тестостероновых гелей для назального введения или лекарственным препаратам согласно настоящему изобретению, которые содержат одинаковое количество тестостерона в одинаковых лекарственных формах, но необязательно содержащих одинаковые неактивные вещества, для одного и того же пути введения и соответствуют одним и тем же или сопоставимым фармакопейным или другим применимым стандартам идентичности, дозировки, качества и чистоты, включая мощность и, где это применимо, однородность содержимого и/или стабильность. В этой связи следует понимать, что в область настоящего изобретения включены составы тестостероновых гелей для назального введения или лекарственные препараты, которые могут быть фармацевтически эквивалентны другим составам тестостероновых гелей для назального введения или лекарственным препаратам, применяемым в соответствии с настоящим изобретением.

В настоящей заявке термин «терапевтическая эквивалентность» или «терапевтически эквивалентный» означает составы тестостероновых гелей для назального введения или лекарственные препараты, которые (а) приведут к сходному клиническому действию и профилю безопасности при использовании лекарственного препарата на основе тестостерона для ЗГТТ и лечения дефицита тестостерона, включая гипогонадизм, у

субъектов мужского пола в соответствии с настоящим изобретением; и (б) являются фармацевтические эквивалентными, например, содержат тестостерон в одинаковой лекарственной форме, их вводят одним и тем же путем и они содержат одинаковую дозу тестостерона. Другими словами, терапевтическая эквивалентность означает, что химический эквивалент тестостеронового состава в виде геля с более низкой дозировкой согласно настоящему изобретению (то есть, содержащий одинаковое количество тестостерона в одинаковой лекарственной форме при введении одним и тем же субъектам с использованием одинаковой схемы приема лекарственного средства) обеспечит по существу сопоставимую эффективность и токсичность.

В настоящей заявке термин «тестостероновый состав в виде геля для назального введения» означает состав, содержащий тестостерон в комбинации с растворителем, смачивающим агентом и повышающим вязкость агентом.

В настоящей заявке термин «концентрация тестостерона в плазме» означает концентрацию тестостерона в плазме крови субъекта. Концентрацию тестостерона в плазме определяют способами, известными в данной области.

В настоящей заявке термин «диагноз» или «прогноз» относится к использованию информации (например, биологической или химической информации, полученной из биологических образцов, на основании признаков и симптомов, данных физических обследований, данных психологических обследований т.д.) для предположения наиболее вероятных исходов, сроков и/или ответов на конкретное лечение для данного заболевания, расстройства или состояния, на основании сравнения с множеством лиц, имеющих общие симптомы, признаки, семейные истории или другие данные, существенные для оценки состояния здоровья субъекта или подтверждения заболевания субъекта, например, дефицита тестостерона, включая гипогонадизм.

Термин «субъект» в соответствии с некоторыми вариантами реализации изобретения относится к физическому лицу, у которого признаки и симптомы, данные физических обследований и/или данные психологических обследований должны быть определены и зарегистрированы вместе с состоянием его здоровья (т.е. статусом заболевания или расстройства) и/или ответом на потенциальный лекарственный препарат или лечение.

В настоящей заявке термин «субъект» предпочтительно относится к человеку, но не обязательно ограничивается им. Субъект может быть мужского или женского пола, предпочтительно женского пола, и может быть любой расовой или этнической принадлежности, включая, но не ограничиваясь ими: белых, афроамериканцев, африканцев, азиатов, латиноамериканцев, индусов и т.д. В настоящей заявке термин «субъект» может также включать животное, в частности млекопитающее, такое как

собака, кошка, корова, коза, лошадь, овца, свинья, грызун (например, крыса и мышь), зайцеобразного, примата (включая нечеловеческого примата) и др., которое может получить лечение в соответствии со способами согласно настоящему изобретению или пройти первичное обследование для целей ветеринарной медицины или разработки фармацевтических лекарственных препаратов. Субъект согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения включает субъекта, человека или животное, который нуждается в терапевтическом лечении дефицита тестостерона, включая гипогонадизм.

В настоящей заявке термин «лечение» включает любой лекарственный препарат, лекарственный продукт, способ, методику, изменение образа жизни или другую корректировку, применяемую для изменения конкретного аспекта здоровья субъекта (т.е. воздействие, направленное на конкретное заболевание, расстройство или состояние).

В настоящей заявке «лекарственный препарат» или «лекарственное вещество» относится к активному веществу, такому как химическое соединение или биологическое соединение или к комбинациям химических соединений и/или биологических соединений, пригодных для введения субъекту мужского пола для лечения дефицита тестостерона, включая гипогонадизм. В соответствии с настоящим изобретением лекарственный препарат или лекарственное вещество представляет собой тестостерон или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.

В настоящей заявке термин «лекарственное средство» является синонимом терминов «лекарство», «медикамент», «терапевтическое вмешательство» или «фармацевтический продукт». Наиболее предпочтительно лекарственный препарат одобрен правительственным учреждением для использования в соответствии со способами согласно настоящему изобретению. Лекарственный препарат в соответствии с настоящим изобретением представляет собой гель для интраназального введения, приготовленный с лекарственным веществом, т.е. тестостероном.

Термины «заболевание», «расстройство» и «состояние» обычно хорошо известны в данной области и обозначают наличие признаков и/или симптомов у лица или субъекта, которые являются общепризнанными в качестве отклонения от нормы и/или нежелательных. Заболевания или состояния могут быть диагностированы и разбиты на категории по патологическим изменениям. Заболевание или состояние может быть выбрано из видов заболеваний, перечисленных в стандартных руководствах, таких как *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 1997, или *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 1998.

В настоящей заявке термин «диагностирование» или «выявление субъекта или испытуемого, имеющего дефицит тестостерона, такой как гипогонадизм, относится к

процессу определения того, страдает ли индивид дефицитом тестостерона, например, гипогонадизмом.

В настоящей заявке термин «контрольный субъект» обозначает субъекта, у которого не был диагностирован дефицит тестостерона или гипогонадизм и/или который не проявляет обнаруживаемых симптомов, связанных с этими заболеваниями. «Контрольный субъект» также обозначает субъекта, который не подвержен риску развития дефицита тестостерона или гипогонадизма, как определено в настоящей заявке.

Составы тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению являются вязкими и тиксотропными составами на масляной основе, содержащими раствор тестостерона, предназначенный для интраназального введения. Нераздражающий состав предназначен для адгезии на внутренней поверхности носа. Также он действует в качестве контролирующего матрикса, обеспечивая тем самым замедленную доставку лекарственного препарата через слизистую оболочку носа.

Другие фармакологически неактивные вещества в составе тестостеронового геля для интраназального введения представляют собой касторовое масло в соответствии со стандартами фармакопеи США (USP), олеилмакроголглицериды в соответствии со стандартами европейской фармакопеи (ЕФ) и коллоидный диоксид кремния в соответствии со стандартами Национального формуляра США (НФ). Ни один из указанных вспомогательных веществ не имеет человеческого или животного происхождения. Все вспомогательные вещества хорошо известны и перечислены в списке «неактивных веществ» для одобренных лекарственных препаратов, выпущенном FDA.

Стероидный гормон тестостерон является активным веществом в составах тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению. Производство лекарственного вещества не представляет потенциального риска для человека; путь синтеза хорошо охарактеризован.

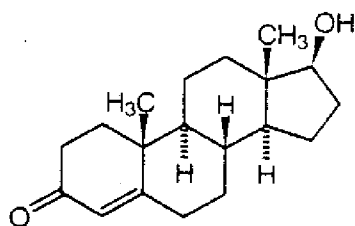
Таблица 1: Номенклатура тестостерона

Международное непатентованное название	Тестостерон
Фармакопейное название	Тестостерон
Химическое название	17 β -гидроксиандрост-4-ен-3-он
Другие непатентованные названия	андрост-4-ен-3-он, 17-гидрокси-, (17 β)-транс- тестостерон Δ 4-андростен-17 β -ол-3-он
Регистрационный номер CAS	58-22-0

Код Proquina S.A. de C.V.

8139

Структурная формула

**Молекулярная формула** $C_{19}H_{28}O_2$ **Относительная молекулярная масса**

288,4

Физические и химические свойства тестостерона перечислены в таблице 2.

Таблица 2: Общие свойства тестостерона

Внешний вид	Белые или слегка кремовые белые кристаллы или кристаллический порошок. Не имеет запаха, стабилен на воздухе.
Растворимость	Практически нерастворим в воде (0,024 г/л), свободно растворим в обезвоженном спирте, хлороформе и метилхлориде, растворим в диоксане и в растительных маслах; слабо растворим в эфире.
Диапазон температур плавления	От 153 °C до 157 °C
Удельное вращение	От +101° до 105° (диоксан)
Потеря в массе при высушивании	Не более 1,0%
УФмакс	238 нм
Хранение	Защищать от света

Тестостерон для приготовления составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению внешне представляет собой белые или слегка кремовые белые кристаллы или кристаллический порошок. Он легко растворим в метаноле и этаноле, растворим в ацетоне и изопропаноле и нерастворим в н-гептане. Его также можно считать нерастворимым в воде ($S_{20^{\circ}C}=2,41 \times 10^{-2}$ г/л $\pm 0,04 \times 10^{-2}$ г/л), коэффициент распределения тестостерона в системе н-октанол/вода (Log P_{ow} определенный с помощью ВЭЖХ)

составляет 2,84. Растворимость тестостерона в маслах была определена как 0,8% в изопропилмиристате, 0,5% в арахисовом масле, 0,6% в соевом масле, 0,5% в кукурузном масле, 0,7% в хлопковом масле и до 4% в касторовом масле.

Поскольку тестостерон полностью растворяется в составах согласно настоящему изобретению, физические характеристики лекарственного вещества не влияют на эффективность лекарственного продукта, составы тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению. Однако размер частиц тестостерона влияет на технологичность составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению. При использовании 50% частиц с размером ≤ 25 мкм, 90% частиц с размером ≤ 50 мкм растворимость лекарственного вещества в матриксе является особенно благоприятной.

В соответствии с настоящим изобретением лекарственный препарат на основе тестостерона может быть, например, в кристаллической, аморфной, микронизированной, немикронизированной, порошковой, мелкодисперсной или крупнодисперсной форме при приготовлении составов тестостероновых гелей для интраназального введения согласно настоящему изобретению. Примерный диапазон размеров частиц тестостерона включает частицы от приблизительно 0,5 мкм до приблизительно 200 мкм. Предпочтительно размер частиц тестостерона находится в диапазоне от приблизительно 5 микрон до приблизительно 100 микрон, и тестостерон находится в кристаллической или аморфной и немикронизированной или микронизированной форме. Предпочтительно тестостерон находится в кристаллической или аморфной микронизированной форме.

Молекулярная структура тестостерона не содержит функциональных групп, которые могут быть протонированы или депротонированы в физиологическом диапазоне значений pH. Поэтому тестостерон следует рассматривать как нейтральную молекулу, не имеющую значений pKa в интервале pH от 1 до 14. За счет своей нейтральности тестостерон совместим со вспомогательными веществами.

Составы тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению представляют собой вязкие и тиксотропные составы на масляной основе, содержащие раствор тестостерона, предназначенный для интраназального введения. Нераздражающий состав разработан для адгезии на внутренней поверхности носа. Также он действует в качестве контролирующего матрикса, обеспечивая тем самым замедленную доставку лекарственного препарата через слизистую оболочку носа.

Другие фармакологически неактивные вещества в составе тестостеронового геля для интраназального введения включают касторовое масло в соответствии со стандартами USP, олеилмакроголглицериды в соответствии со стандартами ЕФ и коллоидный диоксид кремния в соответствии со стандартами Национального формуляра США. Ни

один из указанных вспомогательных веществ не имеет человеческого или животного происхождения. Все вспомогательные вещества хорошо известны и перечислены в списке «неактивных веществ» для одобренных лекарственных препаратов, выданном FDA.

Согласно «Handbook of Pharmaceutical Additives» олеилполиоксилглицериды используются в качестве гидрофильного масла для препаратов, предназначенных для местного, инъекционного и назального введения. В одобренных FDA лекарственных средствах они используются в качестве дополнительного эмульгатора в эмульсиях/лосьюнах/кремах для местного применения и вагинальных эмульсиях/кремах. Во Франции это вспомогательное вещество одобрено для препаратов для назального введения, таких как «Рино-Сульфогран» (Laboratoire Jolly-Jatel, Франция; содержащий 10% олеилполиоксилглицеридов) и «Юиль Гоменоле» (Huile Goménolée) 2% (Laboratoire Goménol, Франция; содержащий 10% олеилполиоксилглицеридов). Таким образом, как и для касторового масла можно сделать вывод, что олеилполиоксилглицериды пригодны для способа применения согласно изобретению, когда безопасность и переносимость имеют первостепенное значение (например, инъекционные и назальные или вагинальные препараты).

Олеилмакроголглицериды также называют лабрафил М 1944 CS, ПЭГ-6 эфиры косточкового масла абрикоса, пегликоль-5-олеат, смесь глицеридов и полиэтиленовых эфиров. Касторовое масло, которое используют в качестве растворителя для составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению, представляет собой нелетучее масло. Преимуществом таких масел является отсутствие летучести или растекания (в отличие от эфирных масел или жидкого парафина), однако их недостатком является гидрофобность. Слизистая оболочка носа содержит 95-97% воды. Без олеилмакроголглицеридов касторовое масло, содержащее активное вещество, будет формировать невзаимодействующий слой на слизистой оболочке. Для достижения достаточного контакта между слоем касторового масла и слизистой оболочкой к составам добавляют гидрофильное олеилмакроголглицеридное масло, что приводит к образованию эмульсии между касторовым маслом и жидкостью слизистой оболочки.

Олеилмакроголглицериды используют в полутвердых лекарственных формах в концентрациях, находящихся в пределах от приблизительно 3 до 20%, в зависимости от применения. Количество олеилмакроголглицеридов в составах тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению является достаточно высоким, чтобы обеспечить лучший контакт масляной основы со слизистой оболочкой и достаточно низким, чтобы оказывать минимальное воздействие на количество тестостерона, которое может быть включено в масляную основу. Установлено, что благоприятная концентрация

олеоилмакроголглицеридов в составах тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению составляет 4% от массы состава.

Согласно «Handbook of Pharmaceutical Additives» коллоидный диоксид кремния используют в качестве масляного адсорбента, термического стабилизатора и загустителя. В одобренных FDA лекарственных средствах он используется в составах зубных гелей, подъязычных таблеток, эндоцервикальных гелей, суппозиториях, вагинальных эмульсий/кремов/таблеток/тампонов и капсул для ингаляции. Он также используется в качестве вспомогательного вещества в препарате «Тестодерм с адгезивным слоем» (Alza Corporation, одобрен в 1996 году), тестостероновом трансдермальном пластыре. Следовательно, можно сделать вывод, что коллоидный диоксид кремния является пригодным для способа применения согласно настоящему изобретению, когда безопасность и переносимость имеют первостепенное значение (например, ингаляции, эндоцервикальные, вагинальные или ректальные препараты).

В качестве материала для клинических исследований тестостероновый гель для интраназального введения поставляется в виде однодозных шприцев, состоящих из выполненного из полипропилена корпуса шприца, выполненного из полиэтилена поршня и колпачка шприца, выполненного из полиэтилена высокой плотности. Шприцы заворачивают в алюминиевую фольгу в качестве вторичной упаковки. Предварительно заполненные однодозные шприцы, используемые в примерах в соответствии с настоящим исследованием, заполнены следующим образом: (а) 4% биоадгезивный тестостероновый гель для интраназального введения – 148 мкл и 5,92 мг тестостерона; (б) 4,5% биоадгезивный тестостероновый гель для интраназального введения – 148 мкл и 6,66 мг тестостерона; и (в) 4,5% биоадгезивный тестостероновый гель для интраназального введения – 148 мкл и 7,785 мг тестостерона.

Масло в составах тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению загущено коллоидным диоксидом кремния, который действует в качестве гелеобразующего агента. Это соединение обычно используют для придания жесткости олеогелям.

Предполагаемая лекарственная форма для составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению представляет собой полутвердую форму, но не жидкость. Состав загущают коллоидным диоксидом кремния. Считается, что коллоидный диоксид кремния придает гелю тиксотропные свойства, что упрощает доставку лекарственного препарата в ноздрю.

Коллоидный диоксид кремния обычно является инертным материалом, который хорошо переносится в качестве вспомогательного вещества для препаратов для

применения на слизистых оболочках, таких как суппозитории. Коллоидный диоксид кремния обычно используют в этих препаратах в концентрациях приблизительно от 0,5 до 10%. Концентрация коллоидного диоксида кремния в составах тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению является достаточной для образования геля, но сохраняется на уровне, который оказывает минимальное воздействие на включение тестостерона в масляную основу.

Предпочтительно тестостероновые гели для интраназального введения согласно настоящему изобретению обычно имеют вязкость, которая находится в диапазоне от приблизительно 3000 сП до приблизительно 27000 сП. Тем не менее, специалистам в данной области техники следует понимать, что, хотя вышеупомянутый диапазон вязкости, как полагают, является предпочтительным диапазоном вязкости, любые пригодные значения вязкости или диапазоны значений вязкости, которые не аннулируют цели настоящего изобретения, включены в область настоящего изобретения.

Подробное описание партий составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению приведено в таблице 3.

Таблица 3: Композиция тестостеронового состава в виде геля согласно настоящему изобретению

Компонент	Количество (% масс./масс.)	Количество (% масс./масс.)
	4,0%	0,45%
Тестостерон	4,0%	4,5%
Касторовое масло	88%	87,5%
Олеоилмакроголглицериды	4,0%	4,0%
Коллоидный диоксид кремния	4,0%	4,0%

Составы тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению хранят при комнатной температуре (20-25 °C или от 68 до 77 F). Для составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению допустимы температурные отклонения от 15 до 30 °C или от 59 до 86 °F. Данные исследований стабильности поддерживают 12-месячный срок хранения. Однодозные шприцы выбраны для первичной упаковки клинических материалов для клинических исследований, описанных ниже, чтобы обеспечить удобство дозирования, возможность получать несколько доз путем изменения объема наполнения, а также стабильность доставленной дозы. Шприц состоит из корпуса шприца, поршня и колпачка шприца. Корпус шприца выполнен из полипропилена, поршень выполнен из полиэтилена и колпачок выполнен из полиэтилена высокой плотности. Шприцы предназначены и изготовлены для того чтобы обеспечить доставку стерильных и

нестерильных растворов, жидкостей и гелей небольших объемов. Для дополнительной защиты от окружающей среды (т.е., воздействия грязи, света, влажности и кислорода) шприцы упакованы в оберточную упаковку из слоистого пластика с защитной пленкой из фольги.

Шприцы и колпачки предназначены для использования в клинических условиях и соответствуют требованиям Директивы ЕС по медицинским устройствам 93/42/ЕЕС от 14 июня 1993 года с поправками. Поскольку данная упаковочная система контейнера предназначена только для использования в этой части клинической программы, никакие дополнительные исследования шприцев и компонентов шприцев не будут проведены.

Для дополнительной защиты два шприца содержатся во вторичной упаковке, состоящей из алюминиевой фольги. Два шприца упакованы в пакет, покрытый алюминиевой фольгой, каждый пакет запечатан.

Пакет состоит из эластичного 3-слойного пластика с защитной пленкой из фольги, изготовленного из (а) полиэфира, 12 мкм, б) алюминия, 12 мкм, и с) полиэтилена, 75 мкм. Пакеты производятся компанией Floeter Flexibles GmbH и поставляются под названием «CLIMAPAC II 12-12-75».

В настоящем изобретении предложены составы биоадгезивных тестостероновых гелей для интраназального введения, в которых доза тестостерона составляет приблизительно 4,0% или 4,5% тестостерона от массы указанного состава в виде геля.

Способы и методы лечения согласно настоящему изобретению пригодны для ЗГТТ у мужчин и особенно пригодны для лечения дефицита тестостерона у субъектов мужского пола, например, субъектов с диагнозом гипогонадизма.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области, к которой принадлежит данное изобретение. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящей заявке, могут быть использованы на практике или при испытании настоящего изобретения, ниже приведено описание подходящих способов и материалов. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящей заявке, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, будет решающим. Кроме того, материалы, способы и примеры приведены в настоящем описании только с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения области изобретения.

ПРИМЕРЫ

Сущность настоящего изобретения была описана в общих чертах выше, она также будет более понятна с помощью ссылки на нижеследующие примеры, которые приведены с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения области настоящего изобретения, если не указано иное.

Следующие примеры приведены только для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема того, что авторы изобретения считают своим изобретением.

ПРИМЕР 1

Описание и композиция составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению

Композиции трех различных концентраций лекарственного препарата, который будет введен в ходе этого клинического исследования, приведены в таблицах ниже.

Описание лекарственной формы

Составы тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению представляют собой вязкие и тиксотропные составы на масляной основе, содержащие растворенный тестостерон, предназначенный для интраназального введения. Лекарственный продукт готовят с использованием фармакопейных неактивных веществ: касторового масла, олеилполиоксилглицеридов и коллоидного диоксида кремния.

Две разные дозы составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению вводят интраназально: 0,4% масс./масс. и 0,45% масс./масс. В каждый шприц для учета геля, который остается в шприце после введения дозы, добавляют избыток состава. Этот избыток остается постоянным и составляет 23 мкл, независимо от объема геля в шприце.

4,0% и 4,5% композиции тестостероновых гелей для интраназального введения

Таблица 1: Компоненты, количество, стандарты качества и функции - 0,4% тестостероновый состав в виде геля согласно настоящему изобретению

Компонент	Количество (% масс./масс.)	Количество на шприц (мг)	Доставляемое количество на дозу (мг)	Функция	Стандарт качества
Тестостерон	4,0%	5,92	5,0	Активное вещество	USP
Касторовое масло	88,0%	130,24	110	Растворитель	USP
Олеил- макрогол- глицериды	4,0%	5,92	5,0	Смачиватель (гидрофильные масла)	ЕФ

Коллоидный диоксид кремния	4,0%	5,92	5,0	Повышающий вязкость агент	USP/USP - НФ
----------------------------	------	------	-----	---------------------------	--------------

Таблица 6: Компоненты, количество, стандарты качества и функции - 0,6% тестостероновый состав в виде геля согласно настоящему изобретению

Компонент	Количество (% масс./масс.)	Количество на шприц (мг)	Доставляемое количество на дозу (мг)	Функция	Стандарт качества
Тестостерон	0,6%	0,74	0,6	Активное вещество	USP
Касторовое масло	91,4%	112,42	91,4	Растворитель	USP
Олеоил- макрогол- глицериды	4,0%	4,92	4,0	Смачиватель (гидрофильные масла)	ЕФ/USP - НФ
Коллоидный диоксид кремния	4,0%	4,92	4,0	Повышающий вязкость агент	USP - НФ
Всего	100%	123 мг	100 мг		

Таблица 2: Компоненты, количество, стандарты качества и функции, TBS-1: 5,6 мг/125 мкл/шприц (4,5% гель)

Компонент	Количество (% масс./масс.)	Количество на шприц (мг)	Доставляемое количество на дозу (мг)	Функция	Стандарт качества
Тестостерон	4,5%	6,66	5,63	Активное вещество	USP
Касторовое масло	87,5%	129,5	109,37	Растворитель	USP
Олеоил- макрогол- глицериды	4,0%	5,92	5,0	Смачиватель (гидрофильные масла)	ЕФ
Коллоидный диоксид кремния	4,0%	5,92	5,0	Повышающий вязкость агент	USP/USP - НФ

Таблица 3: Компоненты, количество, стандарты качества и функции, TBS-1: 6,75 мг/150 мкл/шприц (4,5% гель)

Компонент	Количество (% масс./масс.)	Количество на шприц (мг)	Доставляемое количество на дозу (мг)	Функция	Стандарт качества
Тестостерон	4,5%	7,79	6,75	Активное вещество	USP
Касторовое масло	87,5%	151,37	131,25	Растворитель	USP
Олеоил- макрогол- глицериды	4,0%	6,92	6,0	Смачиватель (гидрофильные масла)	ЕФ
Коллоидный диоксид кремния	4,0%	6,92	6,0	Повышающий вязкость агент	USP/USP - НФ

Контейнер

Составы тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению поставляются в однодозных полипропиленовых шприцах. Два шприцы с каждой дозировкой упакованы в защитный пакет из алюминиевой фольги.

ПРИМЕР 2

Составы тестостероновых гелей для интраназального введения

Составы тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению представляют собой составы тестостерона в виде геля для интраназального введения, предложенного для оценки фармакокинетики двух различных дозировок составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению для применения составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению в лечении мужчин с гипогонадизмом.

Активное вещество, тестостерон, было получено от Bayer Schering.

Трудности, связанные с назальной доставкой, включают:

- необходимость применять более крупные частицы по сравнению с частицами для легочного введения (т.е. только частицы >10 мкм являются достаточно тяжелыми, чтобы избежать попадания в дыхательные пути);
- концентрация должна быть выше из-за небольших объемов, которые можно вводить;
- быстрый клиренс терапевтического агента из места нанесения приводит к уменьшению времени, доступного для всасывания;
- возможность местного раздражения тканей; и

- ограниченные возможности модифицировать состав для изменения профиля доставки лекарственного препарата.

Тестостерон показан для проведения ЗГТТ у мужчин с дефицитом тестостерона, вызванным любой причиной, включая гипогонадизм. Имеющиеся в настоящее время способы введения тестостерона включают: оральный, буккальный, инъекционный, имплантируемый и трансдермальный (пластыри и гели).

Тестостероновый (3,2%) гель для интраназального введения разработан для лечения гипогонадизма у мужчин и был введен мужчинам с гипогонадизмом в нескольких клинических исследованиях, см., например, работу Mattern, C. et al., 2008 The Aging Male 11(4):171-178 (Dec 2008), которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки. В исследовании NCT00975650 II фазы, проведенном в США с участием мужчин с дефицитом тестостерона, которое являлось дополнительным для проведенного в Румынии исследования, описанного в работе Mattern, C. et al., см. выше, применение 3,2% геля для интраназального введения, как сообщалось в работе Mattern, C. et al, см. выше, не обеспечило достижения концентраций тестостерона в плазме, которые необходимы для поддержания эффективности ЗГТТ у мужчин с дефицитом тестостерона согласно требованиям FDA. Составы тестостероновых гелей для интраназального введения согласно настоящему изобретению разработаны с концентрацией тестостерона приблизительно 4,0% и 4,5%.

ПРИМЕР 3

Избытки

[Составы тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению]

К составу не был добавлен какой-либо избыток. Избыток добавляют к каждому шприцу для учета геля, который остается в шприце после введения дозы. Этот избыток остается постоянным и составляет 23 мкл, независимо от объема геля в шприце. Теоретические заполняемые и распределяемые объемы составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению приведены ниже.

Дозировка в шприце	Теоретический заполняемый объем (мкл)	Теоретический распределяемый объем (мкл)
4,0% тестостероновый состав в виде геля согласно настоящему изобретению	148	125
4,5% тестостероновый состав в виде геля согласно настоящему	148	125

изобретению		
4,5% тестостероновый состав в виде геля согласно настоящему изобретению	173	150

ПРИМЕР 4**Физико-химические и биологические свойства****[Составы тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению]**

Биоадгезивные составы тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению имеют вязкость в диапазоне от 3000 до 10000 мПа×сек. Вязкость является важным параметром, поскольку она облегчает поддержание контакта геля со слизистой оболочкой носа в носовой полости. Если вязкость ниже приблизительно 3000 мПа×сек (т.е. 3000 сП), гель склонен сползать под действием силы тяжести из носовой полости.

ПРИМЕР 5**Производственный состав****[Составы тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению]**

Для целей предлагаемого клинического исследования приготовлены три различные концентрации составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению: 0,15%, 0,45% и 0,6%. Производственные формулы для этих партий представлены ниже в таблице 5.

Таблица 5: Производственный состав партии массой 200 кг для 4,0% и 4,5% биоадгезивных составов тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению при размере партии 8 кг.

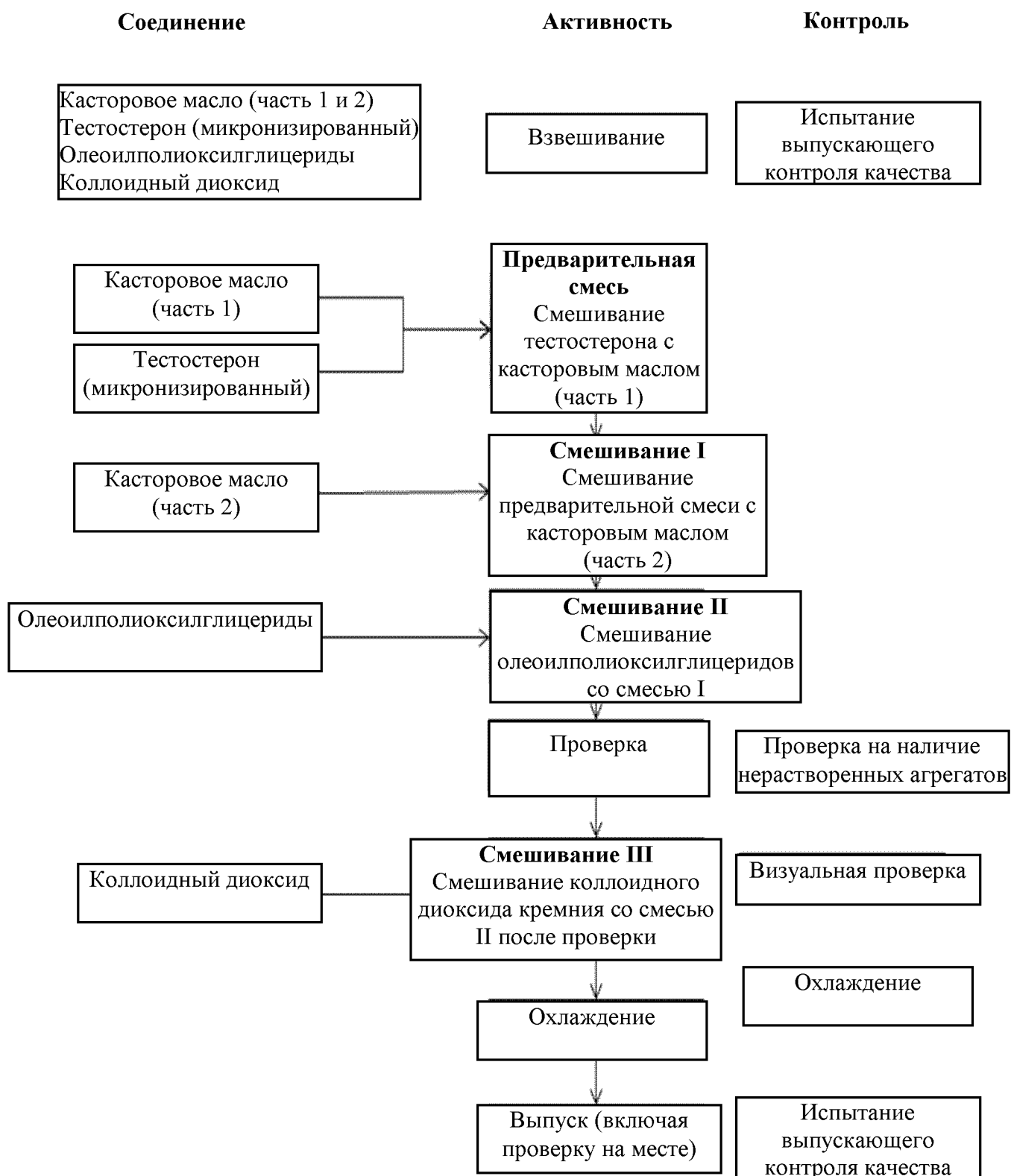
Компоненты	4,0%	4,5%
	8 г	9 г
Тестостерон, USP	8 г	9 г
Касторовое масло, USP	176 г	175 г
Олеилполиглицериды, ЕФ/USP - НФ США	8 г	8 г
Коллоидный диоксид кремния, USP-НФ	8 г	8 г

ПРИМЕР 6**Производственный процесс и управление производственным процессом**

[Составы тестостероновых гелей согласно настоящему изобретению]

Материал производится в соответствии со следующим процессом.

Блок-схема производственного процесса



Смешивание ингредиентов - нерасфасованный гель

Предварительную смесь готовят путем смешивания с помощью винтовой мешалки полного объема тестостерона с частью 1 касторового масла в течение 10 минут.

Смесь I готовят путем добавления предварительной смеси к остальному касторовому маслу и перемешивания в течение 60 минут. Температуру продукта поддерживают ниже 50 °C в течение всего процесса смешивания.

Олеилполиоксилглицериды предварительно нагревают до 40-50 °C и перемешивают в течение 10 минут перед добавлением к смеси I. Эту смесь определяют как смесь II. Перемешивание продолжают в течение 45 мин, поддерживая температуру продукта ниже 50 °C. Смесь II затем просеивают через сито, чтобы удалить любые нерастворенные агрегаты тестостерона.

Смесь III готовят путем добавления коллоидного диоксида кремния к смеси II и перемешивания в течение 15 мин, поддерживая температуру продукта ниже 50 °C. После этой стадии проводят визуальную проверку, чтобы убедиться в прозрачности геля.

После завершения смешивания гель перемешивают и охлаждают до температуры продукта ниже 30 °C. Затем продукт выпускается в барабаны из нержавеющей стали и для аналитического тестирования отбирают образец нерасфасованного геля.

Наполнение и фасовка - клинические материалы

После выпуска лабораторией контроля качества готовой смеси геля осуществляют процесс наполнения и фасовки путем наполнения шприца заранее определенным объемом с последующим укупориванием колпачком шприца. Два шприца упаковывают в пакет из фольги.

Шприцы заполняют с помощью пипетки, наполненной гелем, взятым из накопительного бака. Кончик пипетки выбрасывают после заполнения шприца, шприц укупоривают колпачком. Каждый шприц индивидуально маркируют.

После нанесения маркировки два шприца упаковывают в заранее изготовленный пакет из фольги и запечатывают. Каждый пакет маркируют.

ПРИМЕР 7

Лекарственный продукт TBS-1 представляет собой вязкий и тиксотропный состав на масляной основе, содержащий растворенный тестостерон, который предназначен для интраназального введения при лечении гипогонадизма у мужчин.

Лекарственный продукт готовят с использованием следующих фармакопейных неактивных веществ: касторовое масло, олеилмакроголглицериды и коллоидный диоксид кремния.

Для того чтобы обеспечить введение различных доз в ходе программы исследования II фазы шприц используют в качестве однократного контейнера для клинических материалов.

Шприцы, предназначенные для использования в клинической программе, являются безыгольными и снабжены поворотным колпачком на конце шприца. Шприц состоит из цилиндра шприца и плунжера. Цилиндр шприца выполнен из полипропилена. Плунжер выполнен из полиэтилена. Колпачок шприца выполнен из полиэтилена высокой плотности (HDPE).

Для клинического исследования TBS-1-2010-01 (представленного в Агентство 07/28/2010, серийный номер 0019) производят составы TBS-1 с новой дозировкой. Количество тестостерона в этих составах составляет 4,0% и 4,5% с учетом корректировки количества касторового масла. Точный состав приведен в таблицах 1, 2 и 3. Состав TBS-1 сконцентрирован так, что одну и ту же дозу вводят интраназально в меньшем объеме.

В настоящем клиническом исследовании будут введены три различные концентрации геля TBS-1: 5,0 мг/125 мкл/шприц (4,0% гель), 5,6 мг/125 мкл/шприц (4,5% гель) и 6,75 мг/150 мкл/шприц (4,5% гель). В каждый шприц для учета геля, который остается в шприце после введения дозы, добавляется избыток состава. Этот избыток остается постоянным независимо от объема геля в шприце.

Композиция

Композиции составов с тремя различными концентрациями лекарственного продукта, которые будут введены в настоящем клиническом исследовании, приведены в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1: Компоненты, количество, стандарты качества и функция, TBS-1: 5,0 мг/125 мкл/шприц (4,0% гель)

Компонент	Количество (% масс./масс.)	Количество на шприц (мг)	Доставляемое количество на дозу (мг)	Функция	Стандарт качества
Тестостерон	4,0%	5,92	5,0	Активное вещество	USP
Касторовое масло	88,0%	130,24	110	Растворитель	USP

Олеоил-макрогол-глицериды	4,0%	5,92	5,0	Смачиватель (гидрофильные масла)	ЕФ
Коллоидный диоксид кремния	4,0%	5,92	5,0	Повышающий вязкость агент	USP/USP-НФ

Таблица 2: Компоненты, количество, стандарты качества и функция, TBS-1: 5,6 мг/125 мкл/шприц (4,5% гель)

Компонент	Количество (% масс./масс.)	Количество на шприц (мг)	Доставляемое количество на дозу (мг)	Функция	Стандарт качества
Тестостерон	4,5%	6,66	5,63	Активное вещество	USP
Касторовое масло	87,5%	129,5	109,37	Растворитель	USP
Олеоил-макрогол-глицериды	4,0%	5,92	5,0	Смачиватель (гидрофильные масла)	ЕФ
Коллоидный диоксид кремния	4,0%	5,92	5,0	Повышающий вязкость агент	USP/USP-НФ

Таблица 3: Компоненты, количество, стандарты качества и функция, TBS-1: 6,75 мг/150 мкл/шприц (4,5% гель)

Компонент	Количество (% масс./масс.)	Количество на шприц (мг)	Доставляемое количество на дозу (мг)	Функция	Стандарт качества
Тестостерон	4,5%	7,79	6,75	Активное вещество	USP
Касторовое масло	87,5%	151,37	131,25	Растворитель	USP
Олеоил-макрогол-глицериды	4,0%	6,92	6,0	Смачиватель (гидрофильные масла)	ЕФ
Коллоидный	4,0%	6,92	6,0	Повышающий	USP/USP-

диоксид кремния				вязкость агент	НФ
-----------------	--	--	--	----------------	----

Контейнер

TBS-1 гель поставляется в однодозных полипропиленовых шприцах. Два шприца с каждой дозировкой упакованы в защитный пакет из алюминиевой фольги.

Контроль лекарственных продуктов [TBS-1, гель]

Спецификация [TBS-1, гель]

Нерасфасованный гель TBS-1 испытывают согласно следующим характеристикам для выпуска партии.

Таблица 1: Спецификация для нерасфасованного геля TBS-1

Анализируемый параметр	Метод/Ссылка	Критерии приемлемости
Внешний вид	Визуально	Слегка желтоватый гель
Цветность состава	Цветность по шкале АРНА для стандартного раствора	Цвет ≤ 250
Вязкость	Ротационный вискозиметр	3000 - 10000 мПа×сек
	USP <911>	
Плотность	Относительная плотность	0,97-1,01 г/см ³
	USP <699>	
Подлинность	ВЭЖХ USP <621>	Время удержания соответствует стандартному образцу
	УФ USP <197U>	УФ-спектр соответствует стандартному образцу
Примеси	ВЭЖХ USP <621>	Примесь С-эпитестостерон $\leq 0,5\%$
		Примесь I-Δ-6-тестостерон $\leq 0,2\%$
		Каждая отдельная неизвестная примесь $\leq 0,1\%$
		Общее количество примесей $\leq 1,0\%$
Количественное определение	ВЭЖХ USP <621>	95-105%

Готовый продукт геля TBS-1, упакованный в однодозные шприцы, испытывают на соответствие характеристикам для выпуска партии.

Таблица 2: Спецификация для геля TBS-1, упакованного в однодозные шприцы

Анализируемый параметр	Метод/Ссылка	Критерии приемлемости
Внешний вид	Визуально	Слегка желтоватый гель
Подлинность	ВЭЖХ USP <621>	Время удержания соответствует стандартному образцу
	УФ USP <197U>	УФ-спектр соответствует стандартному образцу
Примеси	ВЭЖХ USP <621>	Примесь С-эпитестостерон $\leq 0,5\%$
		Примесь I-Δ-6-тестостерон $\leq 0,2\%$
		Каждая отдельная неизвестная примесь $\leq 0,1\%$
		Общее количество примесей $\leq 1,0\%$
Количественное определение	ВЭЖХ USP <621>	95-105%
Микробиологическая чистота	USP <61> и <62>	ТАМС $<10^2$ КОЕ/г ТУМС <10 КОЕ/г P. aeruginosa 0/г S. aureus 0/г
Изменение массы	USP <905>	Соответствует USP <905>

ТАМС – общее количество аэробных микроорганизмов

ТУМС – общее количество дрожжевых и плесневых грибов

Исследования партий [TBS-1, гель]

Была произведена одна предварительная партия (партия №100304), четыре опытно-промышленные партии (партия №ED 187, ED 188, ED 189 и ED014), две опытно-промышленные партии не в рамках требований Надлежащей медицинской практики (НМП) (NA 090811-1 и NA090723-1) и три промышленные партии TBS-1 (партия 9256, 0823 и 0743). Данные, полученные для новых партий 0823 и 0743, приведены в таблицах 4 и 5.

Таблица 3: Описание партий TBS-1.

Состав	4,0%	4,5%
--------	------	------

Партия №	0823	0743
Размер партии	200 кг	200 кг
Дата изготовления	Июнь 2010	Июнь 2010
Производственная площадка	Haupt Pharma	Haupt Pharma
Номер партии тестостерона	89100760 (Bayer/Schering)	89100760 (Bayer/Schering)
Оборудование	Промышленный процесс	Промышленный процесс
Наполняемое количество на один контейнер	148 мг	173 мг

Партия 0743, нерасфасованный 4,5% тестостероновый гель, наполняется в двух различных дозировках: 5,6 мг (партия 0943) и 6,75мг (партия 0744) путем изменения массы геля в готовом шприце. Партия 0823, нерасфасованный 4,0% тестостероновый гель, наполняется в одной дозировке 5,0 мг (партия 0942).

Таблица 4: Исследование партий: партия TBS-1 №0743 и №0823.

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	Партия №0743	Партия №0823
Внешний вид состава	Прозрачный, слегка желтоватый гель	Соответствует	Соответствует
Цветность	$\leq$ APHA раствор 250	150	150
Вязкость	3000 - 10000 мПас/30 с	5,217	5,086
Плотность	0,97 - 1,01 г/см ³	0,99	0,99
Подлинность	Время удержания соответствует стандартному образцу	Соответствует 5,0 мин	Соответствует 5,0 мин
	УФ-спектр соответствует стандартному образцу	Соответствует	Соответствует
Примеси	Примесь С эпитестостерон $\leq$ 0,5%	0,3	0,3
	Примесь I Δ -6-тестостерон $\leq$ 0,2%	<0,05	<0,05

	Единичная примесь $\leq 0,1\%$	$<0,05$	$<0,05$
	Общее количество примесей $\leq 1,0\%$	0,5	0,5
Количественное определение	95,0 - 105,0%	100%	100%
Микробиологическая чистота	TAMC $<10^2$ КОЕ/г	Соответствует	Соответствует
	TYMC <10 КОЕ/г	Соответствует	Соответствует
	<i>P. aeruginosa</i> не обнаружено/г	Соответствует	Соответствует
	<i>S. aureus</i> не обнаружено/г	Соответствует	Соответствует

Таблица 5: Исследование партий: партия TBS-1 №0744, 0942 и 0943.

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	0744	0942	0943
Номер партии нерасфасованный гель		0743	0823	0743
Внешний вид состава	Слегка желтоватый гель	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Подлинность	Время удержания соответствует стандартному образцу	Соответствует 4,9 мин	Соответствует 5,0 мин	Соответствует 4,9 мин
	УФ-спектр соответствует стандартному образцу	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Примеси	Примесь С $\leq 0,5\%$	0.3%	0,3%	0.3%
	Примесь I $\leq 0,2\%$	$<0,05\%$	$<0,05\%$	$<0,05\%$
	Каждая отдельная неизвестная	$<0,05\%$	$<0,05\%$	$<0,05\%$

	примесь $\leq 0,1\%$			
	Общее количество примесей $\leq 1,0\%$	0,3%	0,3%	0,3%
Количественное определение	95 - 105%	99%	100%	100%
Микробиологическая чистота	TAMC $<10^2$ КОЕ/г	Соответствует	Соответствует	Соответствует
	TYMC <10 КОЕ/г	Соответствует	Соответствует	Соответствует
	<i>P. aeruginosa</i> 0/г	Соответствует	Соответствует	Соответствует
	<i>S. aureus</i> 0/г	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Отклонение массы	Соответствует USP $<905>$	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Стабильность [TBS-1, гель]

Сводные данные и выводы исследований стабильности [TBS-1, гель]

В этот раздел были внесены поправки, чтобы включить дополнительные данные продолжающихся в настоящий момент исследований стабильности начальных партий для оценки стабильности, а также, чтобы предоставить данные о стабильности лекарственного препарата в шприцах, используемых в клиническом исследовании II фазы. Для рассмотрения были включены только обновленные разделы и новая информация.

Все исследования стабильности геля TBS-1 были выполнены ACC GmbH Analytical Clinical Concepts, Шёнталвег 9-11 63849 Лейдерсбах/Ашаффенбург, Германия. Исследования стабильности согласно требованиям ICH проводятся в настоящее время.

Таблица 1: Исследования стабильности, проведенные в поддержку TBS-1

Тип исследования	Система укупоривания контейнера	Номер партии лекарственного препарата	Условия хранения	Имеющиеся данные по стабильности	Завершение исследования
ICH	Белый однодозный контейнер, выполненный из ПЭНП; стерильный	ED 187C	25°C/60% ОВ	12 месяцев	Исследование завершено
		ED 188	40°C/75% ОВ	6 месяцев	
		ED 189			
ICH	воздух в подушке давления;	EI 014	25°C/60% ОВ	36 месяца плюс 42 месяца исследования	Исследование завершено

ICH фотостабильность	Вторичная упаковка – пакет из алюминиевой фольги (без азота)	ED 187B	9 ч ≥ 200 Вт- ч /м ² (300- 400 нм) 22 ч 1.2 мЛюкс-час (400-800 нм)	Полная экспозиция	Исследование завершено
Циклическое температурное воздействие		ED 188	12 ч -20°C цикл до 12 ч +40°C	4 недели	Исследование завершено
ICH	Шприц с колпачком шприца	Опытно- промышленный масштаб (не в рамках НМП) 4.0 мг; 5.5 мг; 7.0 мг	25°C/60% ОВ 40°C/75% ОВ	6 месяцев	Исследование завершено
ICH	Барабан из нержавеющей стали в атмосфере азота	9256	Температура окружающей среды	6 месяцев	Продолжается в настоящий момент
ICH	Шприц с колпачком шприца	Нерасфасованный 9256	25°C/60% ОВ 40°C/75% ОВ	6 месяцев	Продолжается в настоящий момент
		9445 – 4.0 мг			
		9246 – 5.5 мг			
		9247 – 7.0 мг			
ICH	Барабан из нержавеющей стали в атмосфере азота	0743 0823	25°C/60% ОВ 40°C/75% ОВ	Первоначальные	Продолжается в настоящий момент
ICH	Шприц с колпачком шприца	0943	25°C/60% ОВ 40°C/75% ОВ	Первоначальные	Продолжается в настоящий момент

В целом, на основании данных исследований стабильности, представленных в этом разделе, был сделан вывод о поддержании 24-месячного периода «Использовать до» для геля TBS-1, который хранится в контролируемых условиях комнатной температуры [т.е.

25 °C (77 F); отклонения 15-30 °C (59-86F)]. Данные также показывают, что для лекарственного продукта не требуются специальные условия хранения. Конфигурация упаковки является соответствующей для защиты лекарственного продукта от света и лекарственный продукт не разлагается или не изменяет физических свойств после воздействия стресса, вызванного циклическим температурным воздействием.

Для клинических материалов применяют 1-годовой период повторных испытаний, при хранении в контролируемых условиях при комнатной температуре [т.е. 25 °C (77 F); отклонения 15-30 °C (59-86F)], чтобы отразить продолжительность клинического исследования и доступные данные. Поскольку доступны дополнительные данные, период повторных испытаний будет продлен в случае необходимости.

Данные по стабильности [TBS-1, гель]

В этом разделе в табличной форме приведены обновленные данные по стабильности нерасфасованных партий промышленного масштаба №9256, 0743 и 0823 и партий готового продукта 9445, 9446, 9447, 0943.

В настоящее время осуществляется 6-месячная программа исследований стабильности в реальном времени нерасфасованной партии промышленного масштаба (партия 9256). 36-месячная программа исследований стабильности в реальном времени и 6-месячная ускоренная программа исследований стабильности продолжают в настоящее время на трех различных дозах партии 9256, упакованных в 1 мл шприцы: партия 9445 – 4,0 мг (3,2% гель), партия 9446 – 5,5 мг (3,2% гель), партия 9447 – 7.0 мг (3,2% гель).

6-месячная программа исследований стабильности в режиме реального времени осуществляется на нерасфасованных партиях промышленного масштаба №0743 (4,5% гель) и 0823 (4,0% гель). 36-месячная программа исследований стабильности в реальном времени и 6-месячная ускоренная программа исследований стабильности продолжают в настоящее время на партии 0943 (нерасфасованная партия 0743, наполненная в 1 мл шприцы).

Таблица 2: График исследований стабильности нерасфасованной партии промышленного масштаба геля TBS-1 и готового продукта, наполненного в 1 мл шприцы.

Условия хранения (°C,% ОВ)	Продукт	Интервалы завершенных испытаний (Интервалы незавершенных испытаний)
----------------------------	---------	--

Температура окружающей среды	9256	0 мес, 3 мес, 6 мес
25±2°C, 60±5%	9445	0 мес, 6 мес (12 мес, 24 мес, 36 мес)
40±2°C, 75±5%	9445	0 мес, 3 мес, 6 мес
25±2°C, 60±5%	9446	0 мес, 6 мес (9 мес, 18 мес, 30 мес, 36 мес)
40±2°C, 75±5%	9446	0 мес, 3 мес, 6 мес
25± 2°C, 60±5%	9447	0 мес, 6 мес, (12 мес, 24 мес, 36 мес)
40±2°C, 75±5%	9447	0 мес, 3 мес, 6 мес
25± 2°C, 60±5%	0943	0 мес, (3 мес, 9 мес, 18 мес, 30 мес, 36 мес)
40±2°C, 75±5%	0943	0 мес, (3 мес, 6 мес)
Температура окружающей среды	0743	0 мес, (3 мес, 6 мес)
Температура окружающей среды	0823	0 мес, (3 мес, 6 мес)

Таблица 3: Данные исследований стабильности партии геля TBS-1 №9256 (3,2% нерасфасованный гель), изготовленной в июле 2009 г. и хранящейся при температуре окружающей среды

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	07/2009	10/2009	01/2010
		Нулевое время	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Слегка желтый гель	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Цветность состава	Цветность ≤250	200	200	200
Вязкость	3000 – 10000 мПа×с	5504	5325	5198
Плотность	0,97 – 1,01 г/см ³	0,99	0,99	0,99
Йодное число	FIPO	78,62	77,39	76,40

Коэффициент кислотности	FIPO (мг КОН/г)	1,98	2,00	2,16
Пероксидное число	FIPO (ммоль O ₂ /кг)	3,56	3,16	2,63
Идентификация	А) Время удержания соответствует стандартному образцу	Соответствует	Соответствует	Соответствует
	Б) УФ-спектр соответствует стандартному образцу	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Примеси	Примесь С ≤ 0,5%	0,166%	0,148%	0,189%
	Примесь I ≤ 0,1%	<0,05%	0,05%	<0,05%
	Каждая отдельная неизвестная примесь ≤ 0,1%	0,064%	0,05%	0,075%
	Общее количество примесей ≤ 1,0%	0,230%	0,198%	0,264%
	Примесь D ≤ 0,2%	<0,2%	<0,2%	0,2%
Количественное определение	95,0 – 105%	99,4%	98,3%	100,4%
Микробиологическая чистота	ТАМС <10 ² КОЕ/г	<10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г
	ТУМС <10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г

	<i>S.aureus</i> 0/г	Не обнаружено/г	Не обнаружено/г	Не обнаружено/г
	<i>P. aeruginosa</i> 0/г	Не обнаружено/г	Не обнаружено/г	Не обнаружено/г

FIPO – Федерация организаций независимых практикующих врачей

Таблица 4: Данные исследований стабильности партии геля TBS-1 №9445 (3.2% гель), 4,0 мг в 1 мл шприце (25±2°C, 60±5% ОВ, горизонтально)

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	Нулевое время	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Слегка желтый гель	Соответствует		
Цветность состава	Цветность ≤ 250	200		
Растворимость	$\geq 80\%$ в течение 120 мин	87,8% в течение 120 мин		
Примеси	Примесь С $\leq 0,5\%$	0,127%		
	Примесь I $\leq 0,1\%$	<0,05%		
	Каждая отдельная неизвестная примесь $\leq 0,1\%$	<0,05%		
	Общее количество примесей $\leq 1,0\%$	0,127%		
	Примесь D $\leq 0,2\%$	<0,2%		
Количественное определение	95,0 – 105%	99,3%		
Микробиологическая чистота	ТАМС $<10^2$ КОЕ/г	<10 КОЕ/г		
	ТУМС <10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г		
	<i>S. aureus</i> 0/г	Не обнаружено/г		
	<i>P. aeruginosa</i> 0/г	Не обнаружено/г		

Таблица 5: Данные исследований стабильности геля TBS-1, партия 9445 (3,2% гель), 4,0 мг в 1 мл шприце (40±2°C, 75±5% ОВ, горизонтально)

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	Нулевое время	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Слегка желтый гель	Соответствует	Соответствует	
Цветность состава	Цветность ≤ 250	200	200	
Растворимость	$\geq 80\%$ в течение 120 мин	87,8% в течение 120 мин	87,3% в течение 120 мин	
Примеси	Примесь С $\leq 0,5\%$	0,127%	0,128%	
	Примесь I $\leq 0,1\%$	$<0,05\%$	$<0,05\%$	
	Каждая отдельная неизвестная примесь $\leq 0,1\%$	$<0,05\%$	Относительная комнатная температура 0,38: 0,177% Относительная комнатная температура 2.93: 0,066%	
	Общее количество примесей $\leq 1,0\%$	0,127%	0,371%	
	Примесь D $\leq 0,2\%$	$<0,2\%$	$<0,2\%$	
Количественное определение	95,0 – 105%	99,3%	99,3%	
Микробиологическая чистота	ТАМС $<10^2$ КОЕ/г	<10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	
	ТУМС <10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	
	<i>S. aureus</i> 0/г	Не обнаружено/г	Не обнаружено/г	

	<i>P. aeruginosa</i> 0/г	Не обнаружено/г	Не обнаружено/г	
--	--------------------------	--------------------	--------------------	--

Таблица 6: Данные исследований стабильности партии геля TBS-1 №9446 (3,2% гель), 5,5 мг в 1 мл шприце (25±2°C, 60±5% ОВ, горизонтально)

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	Нулевое время	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Слегка желтый гель	Соответствует	Соответствует	
Цветность состава	Цветность ≤250	200	200	
Растворимость	≥80% в течение 120 мин	86,8% в течение 120 мин	83,6% в течение 120 мин	
Примеси	Примесь С ≤ 0,5%	0,125%	0,126%	
	Примесь I ≤ 0,1%	<0,05%	<0,05%	
	Каждая отдельная неизвестная примесь ≤ 0,1%	<0,05%	<0,05%	
	Общее количество примесей ≤1,0%	0,125%	0,126%	
	Примесь D ≤0,2%	<0,2%	<0,2%	
Количественное определение	95,0 – 105%	99,1%	99,4%	
Микробиологическая чистота	ТАМС <10 ² КОЕ/г	<10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	
	ТУМС <10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	
	<i>S. aureus</i> 0/г	Не обнаружено/г	Не обнаружено/г	
	<i>P. aeruginosa</i> 0/г	Не обнаружено/г	Не обнаружено/г	

Таблица 7: Данные исследований стабильности партии геля TBS-1 №9446 (3,2% гель), 5,5 мг в 1 мл шприце (40±2°C, 75±5% ОВ, горизонтально)

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	Нулевое время	3 месяца	6 месяцев
------------------------	-----------------------	---------------	----------	-----------

Внешний вид	Слегка желтый гель	Соответствует	Соответствует	
Цветность состава	Цветность ≤ 250	200	200	
Растворимость	$\geq 80\%$ в течение 120 мин	86,8% в течение 120 мин	86,8% в течение 120 мин	
Примеси	Примесь C $\leq 0,5\%$	0,125%	0,127%	
	Примесь I $\leq 0,1\%$	$< 0,05\%$	$< 0,05\%$	
	Каждая отдельная неизвестная примесь $\leq 0,1\%$	$< 0,05\%$	Относительная комнатная температура 0,38: 0,102% Относительная комнатная температура 3,01: 0,070	
	Общее количество примесей $\leq 1,0\%$	0,125%	0,299%	
	Примесь D $\leq 0,2\%$	$< 0,2\%$	$< 0,2\%$	
Количественное определение	95,0 – 105%	99,1%	97,9%	
Микробиологическая чистота	ТАМС $< 10^2$ КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	
	ТУМС < 10 КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	
	<i>S. aureus</i> 0/г	Не обнаружено/г	Не обнаружено/г	
	<i>P.aeruginosa</i> 0/г	Не обнаружено/г	Не обнаружено/г	

Таблица 8: Данные исследований стабильности партии геля TBS-1 №9447 (3,2% гель), 7,0 мг в 1 мл шприце ($25 \pm 2^\circ\text{C}$, $60 \pm 5\%$ ОВ, горизонтально)

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	Нулевое время	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Слегка желтый гель	Соответствует		
Цветность состава	Цветность ≤ 250	200		
Растворимость	$\geq 80\%$ в течение 120	83,5% в		

	мин	течение 120 мин		
Примеси	Примесь С $\leq 0,5\%$	0,132%		
	Примесь I $\leq 0,1\%$	$<0,05\%$		
	Каждая отдельная неизвестная примесь $\leq$ 0,1%	$<0,05\%$		
	Общее количество примесей $\leq 1,0\%$	0,132%		
	Примесь D $\leq 0,2\%$	$<0,2\%$		
Количественное определение	95,0 – 105%	98,7%		
Микробиологическая чистота	ТАМС $<10^2$ КОЕ/г	<10 КОЕ/г		
	ТУМС <10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г		
	<i>S. aureus</i> 0/г	Не обнаружено/г		
	<i>P. aeruginosa</i> 0/г	Не обнаружено/г		

Таблица 9: Данные исследований стабильности партии геля TBS-1 №9447 (3,2% гель), 7,0 мг в 1 мл шприце ($40 \pm 2^\circ\text{C}$, $75 \pm 5\%$ ОВ, горизонтально)

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	Нулевое время	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Слегка желтый гель	Соответствует	Соответствует	
Цветность состава	Цветность ≤ 250	200	200	
Растворимость	$\geq 80\%$ в течение 120 мин	83,5% в течение 120 мин	85,4% в течение 120 мин	
Примеси	Примесь С $\leq 0,5\%$	0,132%	0,132%	
	Примесь I $\leq 0,1\%$	$<0,05\%$	$<0,05\%$	
	Каждая отдельная неизвестная примесь $\leq 0,1\%$	$<0,05\%$	Относительная комнатная температура	

			0,37: 0,074% Относительная комнатная температура 3,13: 0,069	
	Общее количество примесей $\leq 1,0\%$	0,132%	0,275%	
	Примесь D $\leq 0,2\%$	$<0,2\%$	$<0,2\%$	
Количественное определение	95,0 – 105%	98,7%	99,1%	
Микробиологическая чистота	ТАМС $<10^2$ КОЕ/г	<10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	
	ТУМС <10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	
	<i>S. aureus</i> 0/г	Не обнаружено/г	Не обнаружено/г	
	<i>P. aeruginosa</i> 0/г	Не обнаружено/г	Не обнаружено/г	

Таблица 10: Данные исследований стабильности партии геля ТБС-1 №0943 (4,5% гель), 5,6 мг в 1 мл шприце ($25\pm 2^\circ\text{C}$, $60\pm 5\%$ ОВ, горизонтально)

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	Нулевое время	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Слегка желтый гель	Соответствует		
Цветность состава	Цветность ≤ 250	Соответствует		
Примеси	Примесь С $\leq 0,5\%$	0,3%		
	Примесь I $\leq 0,1\%$	$<0,05\%$		
	Каждая отдельная неизвестная примесь $\leq 0,1\%$	$<0,05\%$		
	Общее количество примесей $\leq 1,0\%$	0,3		
Количественное определение	95,0 – 105%	100%		
Микробиологическая чистота	ТАМС $<10^2$ КОЕ/г	Соответствует		
	ТУМС <10 КОЕ/г	Соответствует		

	<i>S. aureus</i> 0/г	Соответствует		
	<i>P. aeruginosa</i> 0/г	Соответствует		

Таблица 11: Данные исследований стабильности партии геля ТБС-1 №0943 (4,5% гель), 5,6 мг в 1 мл шприце (40±2°C, 75±5% ОВ, горизонтально)

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	Нулевое время	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Слегка желтый гель	Соответствует		
Цветность состава	Цветность ≤250	Соответствует		
Примеси	Примесь С ≤0,5%	0,3%		
	Примесь I ≤0,1%	<0,05%		
	Каждая отдельная неизвестная примесь ≤ 0,1%	<0,05%		
	Общее количество примесей ≤ 1,0%	0,3		
Количественное определение	95,0 – 105%	100%		
Микробиологическая чистота	ТАМС <10 ² КОЕ/г	Соответствует		
	ТУМС <10 КОЕ/г	Соответствует		
	<i>S. aureus</i> 0/г	Соответствует		
	<i>P. aeruginosa</i> 0/г	Соответствует		

Таблица 12: Данные исследований стабильности геля ТБС-1, нерасфасованная партия 0743 (4,5% гель), хранящаяся при температуре окружающей среды

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	Нулевое время	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Слегка желтый гель	Соответствует		
Цветность состава	Цветность ≤250	Соответствует		
Примеси	Примесь С ≤0,5%	0,3%		
	Примесь I ≤0,1%	<0,05%		
	Каждая отдельная неизвестная примесь	<0,05%		

	$\leq 0,1\%$			
	Общее количество примесей $\leq 1,0\%$	0,3		
Количественное определение	95,0 – 105%	100%		
Микробиологическая чистота	TAMC $<10^2$ КОЕ/г	Соответствует		
	TYMC <10 КОЕ/г	Соответствует		
	<i>S. aureus</i> 0/г	Соответствует		
	<i>P. aeruginosa</i> 0/г	Соответствует		

Таблица 14: Данные исследований стабильности геля TBS-1, нерасфасованная партия 0823 (4,5% гель), хранящаяся при температуре окружающей среды

Анализируемый параметр	Критерии приемлемости	Нулевое время	3 месяца	6 месяцев
Внешний вид	Слегка желтый гель	Соответствует		
Цветность состава	Цветность ≤ 250	Соответствует		
Примеси	Примесь С $\leq 0,5\%$	0,3%		
	Примесь I $\leq 0,1\%$	$<0,05\%$		
	Каждая отдельная неизвестная примесь $\leq 0,1\%$	$<0,05\%$		
	Общее количество примесей $\leq 1,0\%$	0,3		
Количественное определение	95,0 – 105%	100%		
Микробиологическая чистота	TAMC $<10^2$ КОЕ/г	Соответствует		
	TYMC <10 КОЕ/г	Соответствует		
	<i>S. aureus</i> 0/г	Соответствует		
	<i>P. aeruginosa</i> 0/г	Соответствует		

ПРИМЕР 8

Данное исследование 2 фазы предназначено для изучения интраназального всасывания 4% лекарственного препарата при введении 3 р/сут и 4,5% лекарственного препарата при введении 2 р/сут и 3 р/сут, а также для сравнительного анализа всасывания, основываясь на данных предыдущего исследования, у тех же субъектов, которые имели

надлежащий клинический ответ на 3,2% тестостероновый гель. В предыдущем исследовании Nasobol-01-2009 3,2% тестостероновый гель использовали для доставки 4,0 мг, 5,5 мг и 7,0 мг тестостерона интраназально в объемах геля 125 мкл, 172 мкл и 219 мкл, соответственно. В настоящем исследовании 5,0 мг, 5,65 мг и 6,75 мг тестостерона вводят в объемах геля 125 мкл, 125 мкл и 150 мкл, соответственно. Данное исследование позволило изучить доставку аналогичных количеств тестостерона в значительно меньших объемах.

В настоящем открытом исследовании субъектов равным образом рандомизируют на три группы лечения. Лечение применяют в течение одной недели в параллельных группах. В конце одной недели три группы лечения сравнивают путем проведения 24-часового фармакокинетического исследования системного всасывания лекарственного препарата, содержащего тестостерон, и двух его физиологических метаболитов – дигидротестостерона и эстрадиола.

8. Цели исследования

8.1 Первичная цель

Первичная цель данного исследования заключается в определении биодоступности путем проведения исследования фармакокинетики (ФК) 4% геля TBS-1 (применяют три раза в сутки) и 4,5% геля TBS-1 (применяют два раза в сутки и три раза в сутки) у мужчин с гипогонадизмом.

8.2 Вторичная цель

Вторичная цель исследования заключается в установлении профиля клинической безопасности TBS-1.

9. Исследовательский план

9.1 Общий дизайн исследования и описание плана

Настоящее исследование представляет собой открытое, рандомизированное, сбалансированное изучение фармакокинетики геля TBS-1 при интраназальном ведении в трех параллельных группах лечения (4,0% 3 р/сут, 4,5% 2 р/сут и 4,5% 3 р/сут). Концентрации общего тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола в сыворотке крови оценивают с использованием апробированных методов ЖХ/МС.

Субъекты с гипогонадизмом должны посетить клинику три (3) раза, из которых для проведения одного (1) визита (3-й визит) необходимо остаться в исследовательском центре на сутки для оценки ранее описанного 24-часового фармакокинетического профиля.

У всех субъектов определяют следующие фармакокинетические параметры:

- AUC_{0-t} , $C_{ср}$, $C_{мин}$, $C_{макс}$, $T_{макс}$, средние значения колебаний между максимальной и минимальной концентрациями препарата в устойчивом состоянии (PTF), средние

значения максимального отклонения колебания между максимальной и минимальной концентрациями препарата в равновесном состоянии (PTS) и стандартную ошибку среднего рассчитывают для 24-часового интервала.

- Рассчитывают процент субъектов, у которых значения C_{cp} для тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола находятся ниже, в пределах и выше нормального диапазона для соответствующего вещества.

Эритроцитоз, анемию и инфекции контролируют с помощью общего анализа крови во время начального и завершающего визитов.

Планируется включить в исследование приблизительно 30 субъектов. Двадцать два (22) субъекта завершили исследование. Участие в исследовании занимает от 2 до 3 недель.

9.2 Обсуждение дизайна исследования

У мужчин с гипогонадизмом терапия с применением тестостерона должна купировать клинические отклонения дефицита тестостерона, включая нарушения половой функции. Тестостерон уменьшает жировые отложения, увеличивает мышечную массу и плотность костей с минимальными нежелательными эффектами.

В настоящее время доступны несколько лекарственных препаратов для замещения тестостерона, которые могут быть введены внутримышечно, внутрь, в виде защежных таблеток или местно с помощью пластыря или геля. Современные методы заместительной терапии имеют некоторые недостатки. При инъекциях тестостерона наблюдают широкие колебания сывороточных концентраций тестостерона, значения которых обычно превышают нормальный диапазон (5). Применение тестостероновых пластырей связано с высокой частотой раздражения кожи (6, 7). Тестостероновые гели, несмотря на их популярность в Северной Америке, не всегда удобны и их применение связано с риском передачи препарата с кожи на кожу другим членам семьи (8, 9). Тестостерон ундеканат для приема внутрь необходимо принимать с пищей с высоким содержанием жира и полученные в результате сывороточные концентрации обычно являются низкими (10-12).

Было показано, что при интраназальном введении новый состав тестостерона (TBS-1) эффективно всасывается и демонстрирует превосходный потенциал в качестве терапевтического продукта для лечения мужского гипогонадизма (13). Слизистая оболочка позволяет применять альтернативный путь введения, при котором препарат не подвергается пресистемному метаболизму, она имеет высокую проницаемость и обеспечивает простоту введения с быстрым всасыванием в системный кровоток, что приводит к высокой концентрации препарата в плазме, сопоставимой с той, которую наблюдают после внутривенного введения.

Преимущества тестостеронового геля для назального введения, в сравнении с другими составами, включают: удобную для применения форму, которая позволяет не привлекать внимания к использованию, гораздо меньшее количество активного вещества, которое необходимо субъекту и тот факт, что этот тип введения менее вероятно окажет негативное влияние на других членов семьи (жена и дети).

В нескольких исследованиях была показана полезность введения тестостерона с помощью геля для назального применения. Предшествующее исследование, проведенное в 2009 году, должно продемонстрировать эффективность TBS-1 в лечении мужчин с гипогонадизмом, нуждающихся в заместительной терапии тестостероном. Эффективность определяют путем установления оптимального фармакокинетического профиля для сывороточных концентраций тестостерона после многократного введения геля TBS-1 2 раза в сутки, с использованием трех различных дозировок тестостерона (8,0 мг, 11,0 мг и 14,0 мг), и сравнивая их с сывороточными концентрациями тестостерона после применения в качестве активного контроля препарата андродерм (Androderm®). Вторичная цель данного исследования заключается в установлении профиля клинической безопасности TBS-1. Эта цель должна быть достигнута с помощью наблюдения за развитием нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) на протяжении всего исследования, и сравнения различных параметров безопасности в ходе периода последующего врачебного наблюдения с параметрами, полученным в начале исследования. Параметры клинической безопасности включают жизненно важные показатели, общий анализ крови, биохимический анализ крови, эндокринный профиль и анализ мочи. Кроме того, в период последующего наблюдения будут проведены исследования изменений слизистой оболочки носа и простаты по сравнению с начальными условиями.

Важным преимуществом статистической мощности дизайна настоящего исследования, направленного на подбор диапазона дозы, является то, что оно минимизирует систематическую ошибку при отборе субъектов и различных основных групп, часто наблюдаемую в исследованиях с последовательным дизайном.

Компания Schiff & Company осуществляет мониторинг трех клинических исследований, чтобы обеспечить безопасность субъектов и выполнение клинического исследования в соответствии с руководящими принципами ICH E6 и Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств.

Центральная лаборатория используется для анализа гематологических и биохимических параметров, чтобы получить согласованные и несмещенные результаты

лабораторных исследований. Вторая центральная лаборатория используется для исследования ФК.

Ниже приведены конкретные мероприятия, запланированные в дизайне исследования во время визитов субъектов:

Процедура	Период включения/исключения	1-й день	7-й день	8-й день
Номер визита:	1	2	3	
Информированное согласие ¹	x			
История болезни	x			
Медицинское обследование* и жизненно важные показатели	x	x	x	x
Демографические данные субъектов	x			x
ПРОЦЕДУРА Отоларингологическое обследование	x			x
Обследование простаты ²	x			x
Биохимический профиль ³	x			x
Гематологический профиль ⁴	x			x
Анализ мочи ⁵	x			x
Уровень ПСА	x			x
Обследование на наличие гепатита В, С и ВИЧ	x			
Анализ мочи с целью выявления запрещённых препаратов ⁶	x			
Этаноловая проба ⁷	x			
Гемоглобин A1c	x			
Сывороточный тестостерон ⁸	x			
Сывороточный тестостерон, ДГТ и эстрадиол		x		
ФК сывороточного тестостерона, ДГТ и эстрадиола			x	
Сопутствующие препараты	x	x	x	x
Регистрация нежелательных явлений	x	x	x	x

*Физическое обследование проводят только во время начального визита и на 8-й день.

¹Информированное согласие будет подписано перед 1-м начальным визитом в период вкл./искл.: период включения и исключения

²Если субъект ранее имел нормальные показатели при обследовании простаты в Nasobol-01-2009, то проведение повторного обследования не требуется.

³Биохимический профиль: Na/K, глюкоза, мочевины, креатинин, общий билирубин, альбумин, кальций, фосфат, мочевая кислота, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ и СК.

⁴Общий и дифференцированный анализ крови.

⁵Анализ мочи (без микроскопического исследования).

⁶Кокаин, каннабиноиды, опиаты, бензодиазепины.

⁷Определение этанола с помощью индикаторной полоски.

⁸Сывороточная концентрация тестостерона (Т), дигидротестостерона (ДГТ) и эстрадиола будет измерена в эталонной лаборатории с использованием апробированного метода ЖХ-МС/МС для тестостерона и ДГТ и апробированного метода ЖХ-МС/МС или иммуноферментного анализа для эстрадиола.

Первый начальный визит

- После добровольного подписания формы информированного согласия субъекты проходят собеседование с Клиническим исследователем или уполномоченным врачом/медсестрой, которые собирают данные медицинской и физической истории, регистрируют демографические данные и проводят стандартное медицинское обследование. Проводят измерения массы тела и роста и рассчитывают ИМТ. Измеряют жизненно важные показатели (в сидячем положении в течение 5 минут) (артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру тела).
- Если субъект имел нормальные показатели при ректальном пальпировании простаты в недавнем исследовании Nasobol-01-2009, проведение повторного обследования не требуется.
- Клинический исследователь проводил оценку возможности включения субъекта в исследование на основании критериев включения/исключения, и подходящие для включения в исследование субъекты, которые на тот момент получали заместительную терапию тестостероном, должны были пройти период вымывания; четыре (4) недели для депонированных продуктов, введенных внутримышечно (например, тестостерон энантат 200 мг/мл) и две (2) недели для удаления продуктов, введенных внутрь или местно (пластырь, гель или защечные таблетки). В конце периода вымывания субъекты должны вернуться для измерения концентраций тестостерона в сыворотке.

- Для субъектов, ранее не получавших лечения, период вымывания не требуется.
 - Кровь для измерения концентрации тестостерона в сыворотке берут натощак в 9 ч±30 мин. Концентрация тестостерона в сыворотке должна быть >150 нг/дл и <300 нг/дл.
 - Кровь берется для клинических лабораторных исследований после ночного голодания (8-10 ч голодание), исследования включают:
 - Общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцита, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, относительное содержание эритроцитов, относительное содержание лейкоцитов и дифференциальный анализ)
 - Клинический биохимический профиль (Na/K, глюкоза, мочеви́на, креатинин, общий билирубин, альбумин, кальций, фосфат, моче́вая кислота, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ и СК)
 - Уровень ПСА
 - Тестирование на ВГВ, ВГС и ВИЧ (поверхностный антиген вируса гепатита В, антитела к гепатиту С, антитела к ВИЧ)
 - Образец цельной крови для определения гемоглобина A1c
 - Моча для проведения анализа с помощью индикаторной полоски
 - Моча для выявления приема запрещённых препаратов (кокаин, канабиноиды, опиаты и бензодиазепины). Субъектов с положительным результатом теста не включают в исследование, за исключением случаев, когда положительный результат вызван влиянием препарата, который был назначен врачом.
 - Моча для этаноловой пробы
 - Отоларингологическое эндоскопическое обследование носа проводится ЛОР-специалистом.
 - Субъектов, которые соответствовали всем критериям включения и исключения, включают в исследование и рандомизируют в одну из трех групп лечения (А, В или С).
- 2-й визит (1-й день)
- Субъекты прибывали в клинику натощак (6-8 ч голодания) в 20⁰⁰ часов или ранее.
 - Субъекты получают инструкции по правильной методике интраназального дозирования TBS-1.
 - Кровь берут в 20⁴⁵ ч для определения исходных концентраций тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола в сыворотке.

- Измеряют жизненно важные показатели (в положении сидя в течение 5 минут) (артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру тела), чтобы установить начальный уровень значений.
- Субъекты получают запас пакетов на одну неделю: 18 пакетов для группы лечения А, 12 пакетов для группы лечения В и 18 пакетов для группы лечения С. Пакеты, необходимые для дозирования в течение периода определения фармакокинетического профиля, оставались у клинического исследователя. Каждый пакет содержал два шприца, предварительно заполненных гелем TBS-1 для групп лечения А, В и С.
- Субъекты вводили первую дозу TBS-1 в 21⁰⁰ час в соответствии с их группой лечения.
- Жизненно важные показатели измеряют в 22⁰⁰ часа и субъектов отправляют домой с запасом пакетов для их группы лечения.

Проверка по телефону (4-й день)

На 4-й день проводится телефонный разговор со всеми субъектами, чтобы проверить соблюдение требований приема исследуемого лекарственного препарата, соблюдение требования о воздержании от алкоголя в течение 48 часов, а также для того чтобы зарегистрировать любые нежелательные явления, которые могли произойти. Субъектам напоминают принести все шприцы для подсчета во время 3-го визита.

3-й визит (7-й день)

- Субъекты прибывали в клинику натощак (6-8 ч голодания) в 20⁰⁰ часов или ранее.
- Кровь берут в 20⁴⁵ часов для оценки начальной концентрации тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола в сыворотке.
- Субъекты проходят измерение 24-часового фармакокинетического профиля непосредственно после дозирования в 21⁰⁰ час. Жизненно важные показатели регистрируют в течение двух часов после дозирования.
- Регистрируют параметры клинической безопасности.
- Субъекты оставались натощак в течение двух часов после введения дозы, а затем получили ужин. После ужина субъекты снова воздерживались от приема пищи в течение ночи и оставались натощак до 9⁰⁰ часов на 8-й день. Обед и ужин на 8-й день были в обычное время и не относились к условиям голодания.

Отбор образцов крови для определения фармакокинетических параметров

- Введение препарата следовало провести в пределах ± 5 мин от указанного времени (21⁰⁰ ч и 7⁰⁰ ч для дозирования 2 р/сут и 21⁰⁰ ч, 7⁰⁰ ч и 13⁰⁰ ч для дозирования 3 р/сут).

- Отбор образцов крови следовало провести в пределах ± 5 мин от указанных временных точек, если интервалы отбора образцов крови ≤ 30 минут, и в пределах ± 15 мин, если интервалы отбора образцов крови > 30 минут.
- Группа лечения А: отбор образцов крови для измерений концентраций тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола: отбор образцов крови для групп дозирования 3 р/сут проводят в следующих временных точках после 21⁰⁰ ч введения препарата; 0,33, 0,66, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 6,0, 9,0, 9,75, 10,33, 10,66, 11,0, 11,5, 12,0, 13,0, 14,0, 15,75, 16,33, 16,66, 17,0, 17,5, 18,0, 20,0, 22,0 и 24,0 ч, (общее количество отборов крови; 25+ в начале исследования).
- Группа лечения В: отбор образцов крови для измерений концентраций тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола: отбор образцов крови для групп дозирования 2 р/сут проводят в следующих временных точках после 21⁰⁰ ч введения препарата; 0,33, 0,66, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 6,0, 9,0, 9,75, 10,33, 10,66, 11,0, 11,5, 12,0, 13,0, 16,0, 19,0, 22,0, и 24,0 ч (общее количество отборов крови; 19+ в начале исследования).
- Группа лечения С: отбор образцов крови для измерений концентраций тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола: отбор образцов крови для групп дозирования 3 р/сут проводят в следующих временных точках после 21⁰⁰ ч введения препарата; 0,33, 0,66, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 6,0, 9,0, 9,75, 10,33, 10,66, 11,0, 11,5, 12,0, 13,0, 14,0, 15,75, 16,33, 16,66, 17,0, 17,5, 18,0, 20,0, 22,0 и 24,0 ч (общее количество отборов крови; 25+ в начале исследования).
- Последний отбор образцов крови для определения фармакокинетического профиля включал достаточное количество крови, чтобы измерить клинические лабораторные параметры безопасности, необходимые при завершении исследования.

3-й визит (8-й день), визит завершения исследования

Субъекты прошли следующие оценки:

- Обычное физическое обследование, включая оценку жизненно важных показателей (артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру тела).
- Отоларингологическое обследование носа.
- Образец крови берут для общего анализа крови (гемоглобин, гематокрит, общее количество эритроцитов и лейкоцитов и дифференцированный анализ, средний объем эритроцита, средняя концентрация гемоглобина в эритроците).
- Образец крови берут для биохимического анализа (Na/K, глюкоза, мочевины, креатинин, кальций, фосфат, мочевая кислота, билирубин общий, альбумин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ и СК).

- Образец крови берут для определения ПСА.
- Образец мочи берут для анализа с помощью индикаторной полоски.

9.3 Выбор популяции исследования

Субъектов включают в исследование в соответствии со следующими критериями включения/исключения:

9.3.1 Критерии включения

1. Мужчины, которые отвечают на высокие дозы тестостерона при интраназальном введении в исследовании Nasobol-01-2009.
2. Письменное информированное согласие.
3. Мужчины в возрасте от 18 до 80 лет.
4. Мужчины с первичным или вторичным гипогонадизмом и сывороточными концентрациями тестостерона утром (9^{00} ч ± 30 мин) >150 нг/дл и ≤ 300 нг/дл в крови, взятой натощак.
5. ИМТ от 18,5 до 35 кг/м².
6. Все клинические лабораторные оценки во время начального визита получены из образцов крови или мочи, собранных после ночного голодания (10 часов), и находятся в пределах $\pm 15\%$ от диапазона нормальных значений для клинических лабораторных исследований, за исключением концентрации тестостерона в сыворотке.
7. Нормальные показатели при отоларингологическом эндоскопическом обследовании носа. См. приложение 16.1.1 для критериев исключения, относящихся к эндоскопическому обследованию.
8. Нормальные показатели предшествующего обследования предстательной железы (без пальпируемой предстательной железы) в исследовании Nasobol-01-2009.
9. ПСА в сыворотке $\leq 4,0$ нг/мл.

9.3.2 Критерии исключения

1. Значимое интеркуррентное заболевание любого типа, в частности заболевание печени, почек или сердца, любая форма сахарного диабета или психические заболевания.
2. Ограниченная подвижность, которая определяется как трудности при ходьбе по ровной местности на расстояние более 2 кварталов или подъеме на 10 шагов.
3. Гематокрит $>54\%$ во время начального обследования.
4. Онкологические заболевания в анамнезе, за исключением рака кожи.
5. Операции носа в анамнезе, в частности турбинопластика, пластика носовой перегородки, ринопластика, «исправление формы носа» или хирургия пазух.
6. Субъект с предыдущими носовыми переломами.

7. Субъект с активной аллергической реакцией, такой как ринит, насморк и заложенность носа.

8. Субъект с воспалительными заболеваниями слизистой носа, в частности пемфигиод, и синдром Шегрена.

9. Субъект с заболеванием пазух, в частности острым синуситом, хроническим синуситом или аллергическим грибковым синуситом.

10. Заболевания носа (например, полипоз, рецидивирующие носовые кровотечения (>1 кровотечение из носа в месяц), злоупотребления назальными препаратами против заложенности носа) или приступы апноэ во сне в анамнезе.

11. Субъект, использующий любую форму интраназальной доставки лекарственных препаратов, в частности назальные кортикостероиды и содержащие оксиметазолин назальные спреи (например, назальный спрей 12-часового действия «Дристан»).

12. Тяжелая нежелательная лекарственная реакция или лейкопения в анамнезе.

13. Патологические кровотечения или тромбоз, не связанный с венопункцией или внутривенной катетеризацией, в анамнезе.

14. Положительный результат теста на гепатит В, гепатит С или ВИЧ.

15. Астма в анамнезе и текущее лечение астмы.

16. Проблемы со сном в анамнезе.

17. Курение (>10 сигарет в день).

18. Регулярное употребление более четырех (4) единиц алкоголя в день (1 единица=300 мл пива, 1 стакан вина, 1 мл спирта) или субъекты, у которых могут возникнуть трудности с воздержанием от алкоголя в течение 48 часов до визита для 24-часового отбора крови.

19. История или имеющиеся свидетельства злоупотребления алкоголем или любым лекарственным веществом, законным или незаконным, или положительный результат анализа мочи на запрещенные препараты или алкоголь для выявления злоупотребления наркотиками и алкоголем.

20. Текущее лечение андрогенами (например, дигидроепиандростендионом или андростендионом) или анаболическими стероидами (например, тестостероном, дигидротестостероном).

21. Лечение эстрогенами, антагонистами ГнРГ или гормоном роста в течение предыдущих 12 месяцев.

22. Лечение лекарственными препаратами, которые нарушают метаболизм тестостерона, такими как анастрозол, кломифен, дутастерид, финастерид, флутамид, кетоконазол, спиронолактон и тестолактон.

23. Лечение андрогенами в течение последних четырех недель (внутримышечно, местно, буккально и т.д.).

24. Субъект с неблагоприятной историей приверженности лечению или субъект, который маловероятно будет придерживаться расписания визитов.

25. Участие в любом другом научном исследовании во время проведения данного исследования или в течение 30 дней до начала этого исследования, за исключением Nasobol-01-2009.

26. Донорство крови (обычно 550 мл) в любое время в течение данного исследования и в течение 12-недельного периода до начала данного исследования.

9.3.3 Прекращение терапии и исключение субъектов из оценки

Субъектов информируют о том, что они могут свободно выбыть из исследования в любое время без необходимости мотивировать свое выбывание, и без последствий для оказания им медицинской помощи впоследствии. Субъектов просят немедленно сообщить исследователю о своем решении. Участие субъекта в исследовании могло быть прекращено по любой из следующих причин:

- собственное желание субъекта.
- существенное несоблюдение требований протокола и процедур исследования.
- интеркуррентное заболевание, которое препятствует проведению исследования.
- непереносимое нежелательное явление, включая клинически значимые отклонения показателей лабораторных исследований, которые могут угрожать безопасности субъекта по мнению клинического исследователя.
- решение клинического исследователя о том, что выбывание из исследования происходит в интересах субъекта.

Клинический исследователь имел право прекратить исследование досрочно по причинам безопасности после уведомления и консультации со спонсором. Спонсор имел право прекратить исследование досрочно, если клинические наблюдения, собранные в ходе исследования, указывали на то, что продолжение не является обоснованным или по другим причинам, которые описаны в договоре между спонсором и клиническим исследовательским центром (например, административные, регулирующие и т.д.). Однако это не является обязательным. В исследовании не было случаев досрочного прекращения или выбывания.

9.4 Варианты лечения

9.4.1 Варианты проводившегося лечения

Субъектов централизованно рандомизируют на следующие группы лечения, чтобы распределить одинаковое количество субъектов по группам в трех центрах:

- Лечение А (n=10): TBS-1 шприцы, предварительно заполненные 125 мкл 4,0% геля для доставки 5,0 мг тестостерона в одну ноздрю (интраназально) при введении 3 р/сут в 21⁰⁰, 7⁰⁰ и 13⁰⁰ часов. (общая доза 30 мг/сут)

- Лечение В (n=10): TBS-1 шприцы, предварительно заполненные 150 мкл 4,5% геля для доставки 6,75 мг тестостерона в одну ноздрю (интраназально) при введении 2 р/сут в 21⁰⁰ и 7⁰⁰ часов. (общая доза 27,0 мг/сут)

- Лечение С (n=10): TBS-1 шприцы, предварительно заполненные 125 мкл 4,5% геля для доставки 5,625 мг тестостерона в одну ноздрю (интраназально) при введении 3 р/сут в 21⁰⁰, 7⁰⁰ и 13⁰⁰ часов. (общая доза 33,75 мг/сут)

9.4.2 Идентичность экспериментальных лекарственных препаратов

Название лекарственного препарата: TBS-1 (шприцы, предварительно заполненные объемом препарата, содержащим 5,0 мг, 5,625 мг и 6,75 мг тестостерона/шприц).

Лекарственная форма: гель для назального введения.

Содержимое: Активное вещество – тестостерон.

Вспомогательные вещества: диоксид кремния, касторовое масло, лабрафил (Labrafil®).

Способ введения: назально, в виде однократной дозы в каждую ноздрю.

Производитель: Haupt Pharma Amareg.

Номера партий: 0744, 0942, и 0943

Условия хранения: при температуре от 20 до 25 °С.

Упаковка

Исследуемый препарат TBS-1 доставляют в центры клинических исследований в виде готового к использованию шприца в пакете из фольги (два шприца в пакете). Примеры маркировок шприца и пакета описаны в Приложении 4 к протоколу.

9.4.3 Метод распределения субъектов в группы лечения

Субъектов, которые удовлетворяют критериям включения, рандомизировано распределяют в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп лечения. Во время начального обследования каждому субъекту присваивается индивидуальный последовательный номер в соответствии с исследовательским центром. Индивидуальный номер субъекта состоял из 5 цифр. Первые 2 цифры отражали номер исследовательского центра, назначенный исследователем, за которым следовал 3-значный номер субъекта. Например, 01-001 обозначает исследовательский центр (01) и первого субъекта (001).

Номер субъекта использовали для идентификации субъекта на протяжении всего исследования и вносили во все документы. Один и тот же номер субъекта не назначался более чем одному субъекту.

9.4.4 Выбор доз в исследовании

В предыдущем исследовании Nasobol-01-2009 3,2% тестостероновый гель использовали для доставки 4,0 мг, 5,5 мг и 7,0 мг тестостерона интраназально с помощью объемов геля равных 125 мкл, 172 мкл и 219 мкл, соответственно. В настоящем исследовании 5,0 мг, 5,65 мг и 6,75 мг тестостерона вводят в объемах геля равных 125 мкл, 125 мкл и 150 мкл, соответственно. Это исследование позволяет изучить доставку одинаковых количеств тестостерона в значительно меньших объемах.

9.4.5 Выбор дозы и времени дозирования для каждого субъекта

Выбор дозы и времени дозирования был основан на результатах предварительного исследования.

9.4.6 Маска исследования

Настоящее исследование является открытым, поэтому в нем отсутствует маска исследования. Отсутствие маски обосновывается тем, что в исследовании измеряют аналитические конечные точки, которые являются скорее количественными, чем качественными, показателями и не подвергаются систематическим ошибкам, вносимыми субъектами или исследователями.

9.4.7 Предшествующая и сопутствующая терапия

Следующие лекарственные препараты запрещены в ходе исследования:

Субъекты, использующие любую форму интраназальной доставки лекарственного препарата, в частности кортикостероиды для назального введения и содержащие оксиметазолин назальные спреи (например, назальный спрей 12-часового действия «Дристан»).

Сопутствующее лечение андрогенами (например, дегидроэпиандростендионом, андростендионом) или анаболическими стероидами (например, тестостероном, дигидротестостероном). Лечение эстрогенами, антагонистами ГнРГ или гормоном роста в течение предыдущих 12 месяцев.

Лечение лекарственными препаратами, которые препятствуют метаболизму тестостерона, такими как анастрозол, кломифен, дутастерид, финастерид, флутамид, кетоконазол, спиронолактон и тестолактон.

Лечение андрогенами в течение последних четырех недель (внутримышечно, местного, заочно и т.д.).

9.4.8 Приверженность лечению

Все препараты распределяют в соответствии с протоколом. Главный исследователь несет ответственность за точный учет выданных и возвращенных лекарственных препаратов. В конце исследования использованные исходные пакеты возвращают

спонсору для уничтожения. Учет исследуемого препарата проверяется клиническими наблюдателями в ходе исследования и перед уничтожением оставшихся исследуемых лекарственных препаратов.

Во время 2-го визита субъекты получают недельный запас пакетов; 18 пакетов для группы лечения А, 12 пакетов для группы лечения В и 18 пакетов для группы лечения С. Каждый пакет содержал два шприца, предварительно заполненных гелем TBS-1 для групп лечения А, В или С. Субъектов инструктируют, как вводить гель, а также выдают дневник, в котором указываются моменты времени введения препарата дома.

9.5 Переменные эффективности и безопасности

9.5.1 Оценивавшиеся измерения эффективности и безопасности

Первичным параметром эффективности является площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) с 0 до 24 часов после введения TBS-1. На основании AUC_{0-24} рассчитывают $C_{ср}$.

- площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) для группы дозирования 2 р/сут и 3 р/сут определяют для интервала времени с 0 до 24 часов, используя формулу трапеций.

- среднюю концентрацию в интервале дозирования ($C_{ср}$) рассчитывают на основании AUC по следующей формуле: $C_{ср} = AUC_{0-\tau} / \tau$, где τ = интервал дозирования.

- колебания между максимальной и минимальной концентрациями препарата в равновесном состоянии (PTF) и максимальное отклонение колебаний между максимальной и минимальной концентрациями препарата в равновесном состоянии (PTS) рассчитывают следующим образом:

- $PTF = (C_{\text{макс}} - C_{\text{мин}}) / C_{ср}$

- $PTS = (C_{\text{макс}} - C_{\text{мин}}) / C_{\text{мин}}$

- $C_{\text{мин}}$, $C_{\text{макс}}$ и $T_{\text{макс}}$ получают из фактических измеренных значений. Значения определяют по отношению ко времени введения тестостерона у получивших лечение субъектов.

- Рассчитывают процент субъектов, у которых значения $C_{ср}$ с 0 до 24 ч для концентраций тестостерона, ДГТ и эстрадиола находятся выше, в пределах и ниже соответствующего нормального диапазона.

- По мере необходимости мог быть выполнен дополнительный поисковый анализ параметров ФК.

Анализ данных клинической безопасности

Эритроцитоз, анемию и инфекции контролируют с помощью общего анализа крови во время начального обследования и завершающего визита исследования. Субъектов

осматривал отоларинголог и определял любые клинически значимые изменения в слизистой оболочке носа в период последующего наблюдения, по сравнению с состоянием в начале исследования.

Во время начального обследования и завершающего визита исследования был проведен биохимический анализ крови и анализ мочи, чтобы оценить гипогликемию или гипергликемию, функцию почек, функцию печени (наличие печеночно-клеточной или обструктивной болезни печени), повреждение скелетных/сердечных мышц и изменения кальциевого гомеостаза.

Уровень ПСА в сыворотке измеряют в качестве предостерегающей меры, чтобы оценить возможные изменения предстательной железы, хотя изменения предстательной железы и уровня ПСА в сыворотке не ожидаются в течение короткого срока лечения.

Измерение уровня тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола во время 1-го начального визита и 3-го визита исследования позволило выявить любые отклонения относительно верхнего предела нормального диапазона для двух физиологических продуктов тестостерона – ДГТ и эстрадиола.

Анализ безопасности выполняли у всех субъектов, которые получили TBS-1. Частота возникновения нежелательных явлений представлена по группам лечения, степени тяжести и взаимосвязи с исследуемым препаратом. Все нежелательные явления описаны и оценены в отношении причинности и степени тяжести. Нежелательные явления классифицируют согласно MedDRA (Медицинский словарь терминологии регламентарной деятельности). Однако число НЯ является незначительным и все НЯ, за исключением двух, не связаны с исследуемым лекарственным препаратом.

Безопасность субъектов

- Наблюдение за субъектами и оказание неотложной помощи: лекарственные препараты для неотложной помощи, оборудование и каталки для субъектов доступны в исследовательском центре. Во время «домашней» фазы субъекты имеют телефонный номер для экстренного вызова, чтобы иметь возможность связаться с клиническим исследователем.
- Нежелательное явление определяют как любое неблагоприятное медицинское событие, развившееся у субъекта или субъекта в клиническом исследовании, получившего лекарственный препарат, которое может иметь или не иметь причинно-следственной связи с данным лечением. Поэтому нежелательное явление может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак, лабораторный результат, симптом или заболевание, которые возникли во время использования исследуемого лекарственного препарата, независимо от того, рассматривается оно как связанное с исследуемым

препаратом или нет. Любое уже имеющееся заболевание, которое ухудшилось во время клинического исследования, следует считать нежелательным явлением.

- Нежелательную реакцию определяют как любой неблагоприятный и непреднамеренный ответ на исследуемый лекарственный препарат, связанный с любой дозой. Все нежелательные реакции, которые, по мнению клинического исследователя или спонсора, имеют обоснованную причинно-следственную связь с лекарственным препаратом, квалифицируются как нежелательные реакции. Основной целью является уведомление о наличии доказательств или аргументов, позволяющих предположить причинно-следственную связь.
- Непредвиденную нежелательную реакцию определяют как нежелательную реакцию, характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о препарате.
- Серьезное нежелательное явление или серьезную нежелательную реакцию определяют как любое неблагоприятное медицинское событие или эффект, который при любой дозе приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации или продления существующей госпитализации, приводит к стойкой или выраженной инвалидности или нетрудоспособности, либо является врожденным отклонением или врожденным дефектом.
- Период наблюдения за субъектами с гипогонадизмом начинается с момента начала приема исследуемого препарата субъектом и продолжается до конца 3-го визита. НЯ, которые продолжают присутствовать в конце периода исследования, находятся под наблюдением вплоть до принятия исследователем решения о том, что НЯ достигло стабильной клинической конечной точки или разрешилось.
- Процент субъектов, у которых концентрации ДГТ и эстрадиола в сыворотке превышают верхний предел нормального диапазона для соответствующих веществ.
- Результаты, полученные к 8 дню завершения исследования, сравнивают с результатами при включении в исследование, клинически значимые изменения определяют на основании данных следующих обследований:
 - Жизненно важные показатели и нежелательные явления: артериальное давление, температура тела, частота дыхания, частота сердечных сокращений.
 - Обследование у отоларинголога.
 - Общий анализ крови, чтобы оценить изменения в содержании лейкоцитов крови, гемоглобина и гематокрита.

- Биохимический анализ крови; Na/K, глюкоза, мочеви́на, креатинин, кальций, фосфат, мочева́я кислота, общий билирубин, альбумин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, КК и ПСА.
- Классификации:
 - Серьезное нежелательное явление (СНЯ) или серьезная нежелательная реакция: определяется как любое неблагоприятное медицинское событие или эффект, который при любой дозе приводит к смерти, представляет угрозу для жизни, требует госпитализации субъекта или продления существующей госпитализации субъекта, приводит к стойкой или выраженной инвалидности или нетрудоспособности, либо является врожденным отклонением или врожденным дефектом, важным с медицинской точки зрения состоянием, т.е. НЯ ставит под угрозу субъекта или требует вмешательства, чтобы предотвратить один из исходов, перечисленных выше.
 - Несерьезное НЯ: любое НЯ, не отвечающее критериям СНЯ.
 - Степень тяжести: нежелательное явление/реакция классифицируется как имеющее легкую, умеренную или тяжелую степень тяжести.
 - Причинность: нежелательное явление может рассматриваться как нежелательная реакция на исследуемый лекарственный препарат, если между событием и исследуемым препаратом существует «разумная причинно-следственная связь». Выделяют следующие степени причинно-следственной связи:
 - Определенно: убедительная временная связь с приемом препарата и прекращением приема, вновь появляется после повторного приема препарата.
 - Вероятно: убедительная временная связь с введением препарата.
 - Возможно: убедительная временная связь с введением препарата, но может быть обоснованно связана с другими факторами.
 - Маловероятно: отсутствует убедительная временная связь с введением препарата.
 - Неизвестно: недостаточно элементов, чтобы установить корреляцию с приемом препарата.
 - Не связано: корреляция с введением препарата не может быть установлена.
- Процедура, которую следует выполнить в случае развития нежелательных явлений: все нежелательные явления, обнаруженные клиническим исследователем, регистрируются в специальном разделе индивидуальной регистрационной карты. Любое явление, которое классифицируется как серьезное, независимо от причинно-следственной связи, должно доводиться до сведения контрактной исследовательской организации и спонсора в течение 24 часов. В исследовании отсутствовали серьезные нежелательные явления.

9.5.2 Целесообразность измерений

Все измерения, используемые в этом исследовании, являются стандартными показателями эффективности, ФК и безопасности и, как правило, признаются в качестве надежных, точных и соответствующих измерений.

9.5.3. Первичная переменная(ые) эффективности

Была проведена оценка фармакокинетических профилей тестостерона в сыворотке субъектов, получивших лечение в группах А, В, и С, у которых:

1. Значение $C_{ср}$ для 24-часового интервала >300 нг/дл и <1050 нг/дл.
2. Процент субъектов в каждой группе лечения, у которых значение $C_{ср}$ для 24-часового интервала находится ниже, в пределах и выше нормального диапазона сывороточных концентраций тестостерона от 300 нг/дл до 1050 нг/дл.

9.6 Обеспечение качества данных

Наблюдатель клинического исследования проводит сверку записей в ИРК с первичной документацией. Все записи в базе данных включали данные из ИРК и дневника субъекта, результаты оценки ФК и показатели лабораторных исследований. После введения в базу данных настоящего отчета все данные были полностью (100%) проверены.

9.7 Статистические методы, запланированные в протоколе исследования, и определение размера выборки

9.7.1 Статистические и аналитические планы

План анализа фармакокинетики описан выше. План анализа показателей жизненно важных функций и результатов лабораторных исследований предусматривает сравнение исходных результатов с результатами, полученными во время завершающего визита исследования после анализа ФК. Другие данные, включая демографические характеристики, носит описательный характер. Статистический анализ не выполняется, поскольку размеры групп выбраны без учета количества субъектов, необходимого для достижения статистической значимости результатов.

9.7.2 Определение размера выборки

На основании результатов, полученных в ходе проведения нескольких исследований фармакокинетики в группах, состоящих из 10 субъектов для одной когорты, предполагают, что указанное количество субъектов является достаточным для приемлемого описания фармакокинетических параметров в этой популяции. Поскольку настоящее исследование является относительно небольшим исследованием ФК II фазы, направленным на изучение двух максимальных концентраций геля TBS-1, расчет значимого размера выборки не выполняют.

9.8 Изменения в проведении настоящего исследования или запланированном анализе

27 июля 2010 года в протокол были внесены поправки. Необходимое изменение относится к срокам отбора образцов крови. Количество отборов образцов крови осталось прежним. Это изменение необходимо для того чтобы обеспечить полный охват пика всасывания тестостерона после третьего введения при схеме дозирования 3 р/сут, которое проводили в 13⁰⁰ часов на 8-й день или в 16⁰⁰ часов после первоначального введения препарата в 21⁰⁰ час в предыдущий день (7-й день).

10. ПОПУЛЯЦИЯ СУБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

10.1 Распределение субъектов

Исследование проводят на трех исследовательских центрах, расположенных в Майами, штат Флорида, Шривпорте, Лос-Анджелес и Туксоне, Аризона.

Три группы лечения поровну распределены между тремя исследовательскими центрами. Восемь субъектов получили лечение по схеме А, семь субъектов получили лечение по схемам В и С, соответственно. В общей сложности в исследование зачислены 22 субъекта. Кроме того, пять субъектов, которые принимали участие в предыдущем клиническом исследовании, не соответствовали критериям включения при начальном обследовании и поэтому не были рандомизированы в настоящее исследование.

Таблица 10.1. Распределение субъектов в соответствии с исследовательским центром и группой лечения

Идентификационный номер исследовательского центра	Группа лечения А: шприц, предварительно заполненный 125 мкл препарата TBS-1	Группа лечения В: шприц, предварительно заполненный 150 мкл препарата TBS-1	Группа лечения С: шприц, предварительно заполненный 125 мкл препарата TBS-1	Всего
01	3	3	3	9
02	3	2	2	7
03	2	2	2	6
Всего	8	7	7	22

10.2 Отклонения от протокола

Отсутствовали значимые фармакокинетические отклонения.

11. ФАРМАКОКИНЕТИКА И СТАТИСТИКА

11.1 Анализируемые наборы данных

Популяцию для оценки ФК определяют как популяцию субъектов, которые получают лечение в группах А, В или С, и тех, кто завершает исследование без серьезных нарушений протокола, или субъектов, у которых профиль ФК может быть описан надлежащим образом. Популяцию для оценки ФК используют для анализа данных ФК.

На основе вышеуказанных критериев в популяцию для оценки ФК включены двадцать два (22) субъекта. Ниже показано распределение числа субъектов по исследовательскому центру и группе лечения.

Таблица 11.1.1: Распределение субъектов в популяции для оценки ФК:

Исследовательский центр	Число субъектов
1	9
2	7
3	6
Группа лечения	Число субъектов
А: 125 мкл 4,0% геля TBS-1 (3 р/сут)	8
В: 150 мкл 4,5% геля TBS-1 (2 р/сут)	7
С: 125 мкл 4,5% геля TBS-1 (3 р/сут)	7

11.2 Демографические и другие исходные характеристики

Демографические данные и характеристики всех получивших лечение субъектов представлены в таблице 11.2 по группе дозирования. Отсутствовали какие-либо значимые различия любой из характеристик между всеми тремя группами.

Таблица 11.2: Сводные данные о демографических характеристиках всех субъектов

	Группа лечения А: шприц, предварительн о заполненный 125 мкл 4,0% геля TBS-1	Группа лечения В: шприц, предварительн о заполненный 150 мкл 4,5% геля TBS-1	Группа лечения С: шприц, предварительн о заполненный 125 мкл 4,5% геля TBS-1	Всего субъекто в
Характеристика	(N=8)	(N=7)	(N=7)	(N=22)
Пол				

Мужской	8	7	7	22
Расовая принадлежность				
Черный или афроамериканец			1	1
Белый	8	7	6	21
Этническая принадлежность				
Испаноязычные и латиноамериканцы	4	3	3	10
Неиспаноязычные и нелатиноамериканцы	4	4	4	12
Возраст				
Среднее	52,38	53,86	51,57	52,59
Станд. откл.	12,55	11,04	9,90	10,78
Минимум	37	36	35	35
Максимум	73	63	67	73
Медиана	51	59	52	54

Средний возраст в популяции субъектов, получивших лечение в группе А, составляет 52,38 года, в группе В – 53,86 года и в группе С – 51,57 года. Величины стандартного отклонения составляют 12,55, 11,04, и 9,90, соответственно. Распределение субъектов по этнической и расовой принадлежности было примерно одинаковым по всем группам лечения.

11.3 Измерение приверженности лечению

Приверженность схеме применения лекарственного препарата во время домашней части исследования определяют с помощью изучения записей в дневнике и подсчета количества возвращенных использованных пакетов и шприцов. Хотя метод не дает абсолютно надежных результатов, однако он достаточно информативен, чтобы установить приемлемую приверженность. Один субъект не мог найти свой дневник.

11.4 Результаты исследований фармакокинетики и статистического анализа

11.4.1 Методы

Концентрации исследуемого препарата в крови, получают из ABL и передают в электронном виде из Trimel Biopharma SRL в статистический отдел PharmaNet. Концентрации тестостерона и дигидротестостерона в сыворотке приведены в нг/мл. Тем не менее, концентрации в сыворотке преобразуют в нг/дл для расчета ФК для

согласованности с единицами нормального диапазона, указанными в литературных источниках.

В ходе исследования в 1-м клиническом исследовательском центре отбор образцов для определения ФК проводят на один день позже запланированного в протоколе исследования, т.е. отбор начинают на 8-й день, а не 7-й день. Это изменение не было запланировано. Следовательно, фактическое время рассчитывают по отношению к введению препарата в 21⁰⁰ час на 8-й день для субъектов 1-го клинического исследовательского центра и введению препарата в 21⁰⁰ час на 7-й день для субъектов 2-го и 3-го клинических исследовательских центров.

Для субъекта № 02-003 время дозирования на 7-й день не записано. Следовательно, вместо фактического времени отбора образцов для расчета ФК используют запланированное время отбора образцов. Для субъекта 01-001 образцы для временных точек 16,33 ч и 16,67 ч отбирают в одно и то же время по техническим причинам. Для образца во временной точке 16,33 ч используют запланированное время отбора, в то время как для образца во временной точке 16,67 ч используют фактическое время отбора.

Без учета вышеуказанных исключений, отклонения времени при отборе образцов рассматривают следующим образом: для всех временных точек отбора образцов разница между запланированным и фактическим временем отбора считается приемлемой, если она меньше 1 минуты. Если разница превысила этот временной порог, то для расчета фармакокинетических параметров используют фактическое время отбора образцов (с округлением до трех десятичных цифр), за исключением образцов, полученных до начала дозирования препарата, которые всегда рассматривают как образцы в нулевой момент времени (0,000), независимо от отклонений времени. Запланированные временные точки отбора образцов представлены в таблицах результатов оценок концентраций и графиках в статистическом отчете.

Расчеты ФК выполняют с использованием WinNonlin™, версия 5.2 (или выше), одобренной в соответствии с ожиданиями отрасли и нормативными требованиями. Расчеты описательной статистики также выполняют с использованием Microsoft® Office Excel 2003. Microsoft® Office Excel 2003 и Microsoft® Office Word 2003 используют для подведения данных отчета.

Данные описательной статистики (N, среднее значение, стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (CV), медиана, минимальное значение (мин.), и максимальное значение (макс)) для концентраций в сыворотке крови в зависимости от времени, а также все фармакокинетические параметры представлены для каждой группы

лечения при каждом уровне дозы, используя подлежащую оценке популяцию. Все графики представлены с использованием (а) линейной и (б) полулогарифмической шкал.

Для расчета параметров ФК на основании данных последних трех введений лекарственного препарата (группы лечения А и С: с 0 до 10 часов, 10 часов и 16 часов, 16 часов и 24 часа, группа лечения В: с 0 до 10 часов, 10 часов и 24 часов) значения концентраций тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола в сыворотке крови во временных точках 10 часов (до введения дозы для второго введения препарата) и 16 часов (перед введением дозы для третьего введения препарата для групп лечения А и С) получают путем подстановки значений концентраций в сыворотке крови, которые наблюдают во временных точках 9,75 часа и 15,75 часа, соответственно.

У всех субъектов для оценки фармакокинетики тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола определяют следующие параметры:

Для групп лечения А и С (3 р/сут): $AUC_{0-\tau}$, AUC_{0-10} , AUC_{10-16} , AUC_{16-24} , $C_{\max}$, $C_{\max 0-10}$, $C_{\max 10-16}$, $C_{\max 16-24}$, $C_{\min}$, $C_{\min 0-10}$, $C_{\min 10-16}$, $C_{\min 16-24}$, $C_{\text{ср}}$, $C_{\text{ср } 0-10}$, $C_{\text{ср } 10-16}$, $C_{\text{ср } 16-24}$, $T_{\max}$, $T_{\max 0-10}$, $T_{\max 10-16}$, $T_{\max 16-24}$, $T_{\max 10-24}$, PTF, PTS.

Для группы лечения В (2 р/сут): $AUC_{0-\tau}$, AUC_{0-10} , AUC_{10-24} , $C_{\max}$, $C_{\max 0-10}$, $C_{\max 10-24}$, $C_{\min}$, $C_{\min 0-10}$, $C_{\min 10-24}$, $C_{\text{ср}}$, $C_{\text{ср } 0-10}$, $C_{\text{ср } 10-24}$, $T_{\max}$, $T_{\max 0-10}$, $T_{\max 10-24}$, PTF, PTS.

Для каждой группы лечения также рассчитывают процент субъектов, у которых значения $C_{\text{ср}}$ для тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиол превышают, находятся в пределах и ниже их соответствующего нормального диапазона. Также для каждой группы лечения приведены средние значения процентного времени, когда концентрации тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола превышают (% TimeAbove), находятся в пределах (% TimeWithin) и ниже (% TimeBelow) соответствующего нормального диапазона. Расчет указанных фармакокинетических параметров описан ниже.

11.4.1.1 Максимальные и минимальные наблюдаемые концентрации и время наблюдаемых пиковых концентраций

Значения максимальной наблюдаемой концентрации ($C_{\max}$) и времени достижения пиковой концентрации ($T_{\max}$), а также минимальной наблюдаемой концентрации ($C_{\min}$) определяли у каждого субъекта и для каждой группы лечения следующим образом:

- $C_{\max}$: Максимальная концентрация, наблюдаемая в интервале дозирования. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.
- $C_{\max 0-10}$: Максимальная концентрация, наблюдаемая с 0 до 10 часов. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.
- $C_{\max 10-16}$: Максимальная концентрация, наблюдаемая с 10 до 16 часов. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А и С.

- $C_{\text{макс } 16-24}$: Максимальная концентрация, наблюдаемая с 16 до 24 часов. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А и С.
- $C_{\text{макс } 10-24}$: Максимальная концентрация, наблюдаемая с 10 до 24 часов. Этот параметр рассчитывают только для группы лечения В.
- $C_{\text{мин}}$: Минимальная концентрация, наблюдаемая в интервале дозирования. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.
- $C_{\text{мин } 0-10}$: Минимальная концентрация, наблюдаемая с 0 до 10 часов. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.
- $C_{\text{мин } 10-16}$: Минимальная концентрация, наблюдаемая с 10 часов до 16 часов. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А и С.
- $C_{\text{мин } 16-24}$: Минимальная концентрация, наблюдаемая с 16 до 24 часов. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А и С.
- $C_{\text{мин } 10-24}$: Минимальная концентрация, наблюдаемая с 10 до 24 часов. Этот параметр рассчитывают только для группы лечения В.
- $t_{\text{макс}}$: Время, когда наблюдают $C_{\text{макс}}$ в интервале дозирования. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.
- $t_{\text{макс } 0-10}$: Время, когда наблюдают $C_{\text{макс}}$ с 0 до 10 часов. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.
- $t_{\text{макс } 10-16}$: Время, когда наблюдают $C_{\text{макс}}$ с 10 до 16 часов. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А и С.
- $t_{\text{макс } 16-24}$: Время, когда наблюдают $C_{\text{макс}}$ с 16 до 24 часов. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А и С.
- $t_{\text{макс } 10-24}$: Время, когда наблюдают $C_{\text{макс}}$ с 10 до 24 часов. Этот параметр рассчитывают только для группы лечения В.

11.4.1.2 Расчет площади под кривой «концентрация-время»

Расчет площади под кривой «концентрация-время» (AUC) выполняют с использованием линейного метода трапеций.

Значение $AUC_{0-\tau}$ вычисляют с 0-го момента времени введения дозы (0) до времени дозирования τ ($\tau=24$ ч). Однако если 24-часовой образец собирают с отклонением времени, $AUC_{0-\tau}$ оценивают на основании расчетной концентрации через 24 часа с помощью линии регрессии, вычисленной в фазе выведения, а не концентрации в фактический момент времени наблюдения.

Если отсутствует последнее значение концентрации (Y) или оно не соответствует запланированному времени отбора образцов (т.е. 10 часов и 16 часов), AUC_{x-y}

экстраполируют с использованием соответствующих значений из фазы выведения для данного субъекта, если поддается вычислению.

Рассчитывают следующие типы AUC:

$AUC_{0-\tau}$: Площадь под кривой концентрация-время для одного интервала дозирования. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.

AUC_{0-10} : Площадь под кривой концентрация-время с 0 до 10 часов. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.

AUC_{10-16} : Площадь под кривой концентрация-время с 10 до 16 часов. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А и С.

AUC_{16-24} : Площадь под кривой концентрация-время с 16 до 24 часов. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А и С.

AUC_{10-24} : Площадь под кривой концентрация-время с 10 до 24 часов. Этот параметр рассчитывают только для группы лечения В.

Значения $C_{ср}$ рассчитывают следующим образом:

$C_{ср}$: Средняя концентрация в течение интервала дозирования, рассчитывается как $AUC_{0-\tau}/\tau$ ($\tau=24$ часов). Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.

$C_{ср 0-10}$: Средняя концентрация с 0 до 10 часов, рассчитывается как $AUC_{0-10}/10$. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.

$C_{ср 10-16}$: Средняя концентрация с 10 до 16 часов, рассчитывается как $AUC_{10-16}/6$. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А и С.

$C_{ср 16-24}$: Средняя концентрация с 16 до 24 часов, рассчитывается как $AUC_{16-24}/8$. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А и С.

$C_{ср 10-24}$: Средняя концентрация с 10 до 24 часов, рассчитывается как $AUC_{10-24}/14$. Этот параметр рассчитывают только для группы лечения В.

11.4.1.3 Средние концентрации препарата

Значения $C_{ср}$ рассчитывают следующим образом:

$C_{ср}$: Средняя концентрация в течение интервала дозирования, рассчитывается как $AUC_{0-\tau}/\tau$ ($\tau=24$ часов). Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.

$C_{ср 0-10}$: Средняя концентрация с 0 до 10 часов, рассчитывается как $AUC_{0-10}/10$. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.

$C_{ср 10-16}$: Средняя концентрация с 10 до 16 часов, рассчитывается как $AUC_{10-16}/6$. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А и С.

$C_{ср 16-24}$: Средняя концентрация с 16 до 24 часов, рассчитывается как $AUC_{16-24}/8$. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А и С.

$C_{ср\ 10-24}$: Средняя концентрация с 10 до 24 часов, рассчитывается как $AUC_{10-24}/14$. Этот параметр рассчитывают только для группы лечения В.

11.4.1.4 Колебания между максимальной и минимальной концентрациями препарата в равновесном состоянии и максимальное отклонение колебаний между максимальной и минимальной концентрациями препарата в равновесном состоянии

Колебания между максимальной и минимальной концентрациями препарата в равновесном состоянии (PTF) и максимальное отклонение колебаний между максимальной и минимальной концентрациями препарата в равновесном состоянии (PTS) рассчитывают следующим образом:

PTF: Колебания между максимальной и минимальной концентрациями препарата в равновесном состоянии, рассчитывают как $(C_{\text{макс}} - C_{\text{мин}})/C_{\text{ср}}$. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.

PTS: Максимальное отклонение колебаний между максимальной и минимальной концентрациями препарата в равновесном состоянии, рассчитывают как $(C_{\text{макс}} - C_{\text{мин}})/C_{\text{мин}}$. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.

11.4.1.5 Процентное время, которое превышает, находится в пределах и ниже нормального диапазона, и процент субъектов, у которых значение $C_{ср}$ превышает, находится в пределах и ниже нормального диапазона

Процентное время, в течение которого наблюдаемые значения превышают (% TimeAbove), находятся в пределах (% TimeWithin) и ниже (% TimeBelow) нормального диапазона, вычисляют для каждого субъекта и группы лечения для тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола. Процент субъектов, у которых значения $C_{ср}$ для тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола превышают, находятся в пределах и ниже их соответствующих значений нормального диапазона, рассчитывают для каждой группы лечения. Значения нормального диапазона находятся в пределах от 300 нг/дл до 1050 нг/дл для тестостерона, от 25,5 нг/дл до 97,8 нг/дл для дигидротестостерона и от 3 пг/мл до 81 пг/мл для эстрадиола.

PTS: Максимальное отклонение колебаний между максимальной и минимальной концентрациями препарата в равновесном состоянии, рассчитывают как $(C_{\text{макс}} - C_{\text{мин}})/C_{\text{мин}}$. Этот параметр рассчитывают для групп лечения А, В и С.

11.4.1.6 Статистический анализ

При оценке концентраций в сыворотке крови и параметров ФК для каждой группы лечения рассчитывают только показатели описательной статистики (N, среднее,

стандартное отклонение, коэффициент вариации, медиану, минимум и максимум). Прогнозный статистический анализ не выполняется.

11.4.2 Анализ фармакокинетики и статистические вопросы

11.4.2.2 Обращение с отсутствующими данными

Образцы, которые не исследуют в связи с недостаточным объемом (см. биоаналитический отчет) регистрируют как INV (недостаточный объем для анализа) в таблицах, где приведены концентрации в сыворотке.

При фармакокинетическом и статистическом анализе эти образцы рассматривают как отсутствующие. Поскольку параметры ФК можно оценить, используя оставшиеся точки данных, субъекты с отсутствующими данными остаются в популяции для фармакокинетического анализа.

11.4.2.3 Фармакокинетический анализ

Для оценки ФК тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола у всех субъектов определяют следующие фармакокинетические параметры:

Для групп лечения А и С (3 р/сут): $AUC_{0-\tau}$, AUC_{0-10} , AUC_{10-16} , AUC_{16-24} , $C_{\max}$, $C_{\max 0-10}$, $C_{\max 10-16}$, $C_{\max 16-24}$, $C_{\min}$, $C_{\min 0-10}$, $C_{\min 10-16}$, $C_{\min 16-24}$, $C_{\text{ср}}$, $C_{\text{ср } 0-10}$, $C_{\text{ср } 10-16}$, $C_{\text{ср } 16-24}$, $T_{\max}$, $T_{\max 0-10}$, $T_{\max 10-16}$, $T_{\max 16-24}$, $T_{\max 10-24}$, PTF, PTS.

Для группы лечения В (2 р/сут): $AUC_{0-\tau}$, AUC_{0-10} , AUC_{10-24} , $C_{\max}$, $C_{\max 0-10}$, $C_{\max 10-24}$, $C_{\min}$, $C_{\min 0-10}$, $C_{\min 10-24}$, $C_{\text{ср}}$, $C_{\text{ср } 0-10}$, $C_{\text{ср } 10-24}$, $T_{\max}$, $T_{\max 0-10}$, $T_{\max 10-24}$, PTF, PTS.

Помимо этого для каждой группы лечения рассчитывают процент субъектов, у которых значения $C_{\text{ср}}$ для тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола превышают, находятся в пределах и ниже их соответствующих значений нормального диапазона. Также для каждой группы лечения рассчитывают средние значения процентного времени, когда концентрации тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола превышают (% TimeAbove), находятся в пределах (% TimeWithin) и ниже (% TimeBelow) значений соответствующего нормального диапазона. Расчет всех указанных фармакокинетических параметров описан ниже.

За исключением текстовых таблиц (с номерами от 11.4.2.3-1 до 11.4.2.3-3) и текстовых фигур (с номерами от 11.4.2.3-1 до 11.4.2.3-3), все таблицы и фигуры, упомянутые в этом разделе, показаны в разделах 14.2.1 и 14.2.2, соответственно. Вкратце, группы лечения с применением TBS-1 определены в тексте статистического отчета по их коду лечения: А (125 мкл 4% геля, вводимого 3 р/сут для получения общей дозы 30 мг/сут), В (150 мкл 4,5% геля, вводимого 2 р/сут для получения общей дозы 27,0 мг/сут) и С (125 мкл 4,5% геля, вводимого 3 р/сут для получения общей дозы 33,75 мг/сут).

Образцы крови для фармакокинетического анализа собирают до и после введения лекарственного препарата в 21⁰⁰ час на 7-й день через 0,333, 0,667, 1,00, 1,50, 2,00, 3,00, 6,00, 9,00, 9,75, 10,33, 10,66, 11,0, 11,5, 12,0, 13,0, 14,0, 15,75, 16,33, 16,66, 17,0, 17,5, 18,0, 20,0, 22,0, и 24,0 часа для групп лечения А и С. Образцы крови для фармакокинетического анализа собирают до и после введения лекарственного препарата в 21⁰⁰ час на 7-й день через 0,333, 0,667, 1,00, 1,50, 2,00, 3,00, 6,00, 9,00, 9,75, 10,33, 10,66, 11,0, 11,5, 12,0, 13,0, 16,0, 19,0, 22,0, и 24,0 часа для группы лечения В. Фактическое время сбора образцов, которое используют для расчета ФК, приведено в таблицах 14.2.1.22, 14.2.1.23 и 14.2.1.24 для групп лечения А, В и С, соответственно.

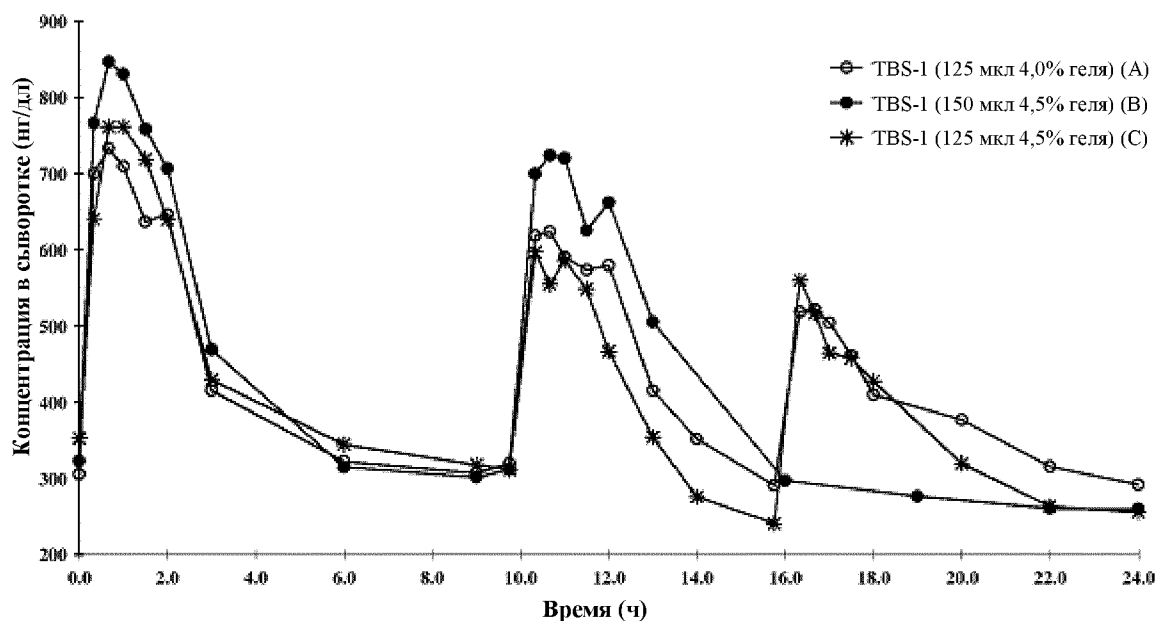
ТЕСТОСТЕРОН

Концентрации тестостерона в сыворотке, измеренные для каждого субъекта в каждой временной точке отбора образцов, приведены в таблицах 14.2.1.1, 14.2.1.2 и 14.2.1.3 в соответствии с группой лечения. Графики изменений индивидуальных концентраций в сыворотке в зависимости от времени отбора образцов представлены с использованием линейных (а) и полулогарифмических (б) шкал на Фигурах 14.2.2.1-14.2.2.22. В информационных целях представлены линии для нижнего (300 нг/дл) и верхнего (1050 нг/дл) пределов нормального диапазона концентраций тестостерона в сыворотке крови. Также на индивидуальных профилях представлена линия для средней концентрации препарата (C_{cp}) в течение интервала дозирования ($\tau=24$ часов).

Графики средних концентраций тестостерона в сыворотке крови в течение периода отбора образцов также представлены с использованием линейных (а) и полулогарифмических (б) шкал на Фигурах 14.2.2.23, 14.2.2.24 и 14.2.2.25 для групп лечения А, В и С, соответственно. Столбики ошибок на графиках средних профилей соответствуют одному стандартному отклонению. Линии для нижнего и верхнего пределов нормального диапазона также представлены на графиках средних значений.

Линейный график средних концентраций тестостерона в сыворотке для каждой группы лечения также представлен ниже на внутритекстовой Фигуре 11.4.2.3-1.

Фигура 11.4.2.3-1: Средние концентрации тестостерона в сыворотке крови (нг/дл) – временной профиль для каждой группы лечения



Рассчитанные фармакокинетические параметры для каждого субъекта в соответствии с группой лечения приведены в таблицах 14.2.1.4, 14.2.1.5 и 14.2.1.6 для групп лечения А, В и С, соответственно. Они обобщены в внутритекстовой таблице 11.4.2.3 1.

Таблица 11.4.2.3-1: Сводные данные о параметрах фармакокинетики тестостерона для каждой группы лечения

Параметр	Единицы	Группа лечения А ¹ (N=8)			Группа лечения В ² (N=7)			Группа лечения С ³ (N=7)		
		Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %	Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %	Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %
AUC ₀₋₁₀	ч·нг/дл	4178,68	1210,51	28,97	4451,64	1581,09	35,52	4355,19	1374,07	31,55
C _{макс} 0-10	нг/дл	786	209	26,53	894	500	55,90	857	323	37,72
C _{мин} 0-10	нг/дл	259	70,3	27,16	256	91,5	35,76	272	69,7	25,61
C _{ср} 0-10	нг/дл	418	121	28,97	445	158	35,52	436	137	31,55
T _{макс} 0-10	ч	1,01	0,678	67,21	0,695	0,279	40,18	0,905	0,422	46,62
AUC ₁₀₋₁₆	ч·нг/дл	2635,05	1062,56	40,32	-	-	-	2301,51	658,44	28,61
C _{макс} 10-16	нг/дл	698	251	35,88	-	-	-	675	256	37,98
C _{мин} 10-16	нг/дл	270	90,7	33,63	-	-	-	230	53,9	23,48
C _{ср} 10-16	нг/дл	439	177	40,32	-	-	-	384	110	28,61
T _{макс} 10-16	ч	11,1	1,06	9,54	-	-	-	10,8	0,562	5,20
AUC ₁₀₋₂₄	ч·нг/дл	-	-	-	5264,19	2176,63	41,35	-	-	-
C _{макс} 10-24	нг/дл	-	-	-	846	377	44,53	-	-	-

Параметр	Единицы	Группа лечения А ¹ (N=8)			Группа лечения В ² (N=7)			Группа лечения С ³ (N=7)		
		Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %	Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %	Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %
С _{мин} 10-24	нг/дл	-	-	-	228	100	43,88	-	-	-
С _{ср} 10-24	нг/дл	-	-	-	376	155	41,35	-	-	-
Т _{макс} 10-24	ч	-	-	-	11,1	0,675	6,06	-	-	-
AUC ₁₆₋₂₄	ч·нг/дл	3016,52	1083,58	35,92				2766,97	838,13	30,29
С _{макс} 16-24	нг/дл	556	216	38,78	-	-	-	595	352	59,20
С _{мин} 16-24	нг/дл	271	86,9	32,08	-	-	-	225	59,1	26,26
С _{ср} 16-24	нг/дл	377	135	35,92	-	-	-	346	105	30,29
Т _{макс} 16-24	ч	16,6	0,404	2,43	-	-	-	16,8	0,704	4,19
AUC _{0-∞}	ч·нг/дл	9920,07	3300,65	33,27	9781,39	3532,43	36,11	9505,03	2650,59	27,89
С _{макс}	нг/дл	830	188	22,65	1050	463	44,19	883	346	39,23
С _{мин}	нг/дл	239	77,6	32,55	224	98,6	43,97	222	57,1	25,69
С _{ср}	нг/дл	413	138	33,27	408	147	36,11	396	110	27,89
Т _{макс}	ч	4,61	5,27	114,31	4,99	5,43	108,81	4,50	6,44	143,18
PTF	-	1,51	0,39	26,03	2,04	1,07	52,23	1,61	0,47	28,92
PTS	-	2,63	0,73	27,70	4,49	3,92	87,27	3,04	1,65	54,27
% TimeBelow*	%	34,47	30,93	89,72	36,40	25,92	71,22	30,14	29,25	97,05
% TimeWithin*	%	65,16	30,46	46,75	59,47	23,10	38,84	68,21	28,77	42,17
% TimeAbove*	%	0,38	1,06	282,84	4,13	6,88	166,67	1,65	2,60	157,31
С _{ср} ниже* [N (% субъектов)]	%	1 (12,50%)	-	-	1 (14,29 %)	-	-	1 (14,29 %)	-	-
С _{ср} в пределах* [N (% субъектов)]	%	7 (87,50%)	-	-	6 (85,71 %)	-	-	6 (85,71 %)	-	-
С _{ср} выше* [N (% субъектов)]	%	0 (0%)	-	-	0 (0%)	-	-	0 (0%)	-	-

*Диапазон сравнения = 300-1050 нг/дл.

1=ТБС-1, 125 мкл 4,0% гель, вводимый 3 р/сут (общая доза 30 мг/сут)

2=ТБС-1, 150 мкл 4,5% гель, вводимый 2 р/сут (общая доза 27,0 мг/сут)

3=ТБС-1, 125 мкл 4,5% гель, вводимый 3 р/сут (общая доза 33,75 мг/сут)

Процент времени, в течение которого наблюдаемые значения превышают (% TimeAbove), находятся в пределах (% TimeWithin) и ниже (% TimeBelow) нормального диапазона, вычислен для каждого субъекта и представлен в таблицах 14.2.1.4, 14.2.1.5 и

14.2.1.6 для групп лечения А, В и С, соответственно. Эти результаты также обобщены во внутритекстовой таблице 11.4.2.3.1.

Процент субъектов, у которых значения C_{cp} для тестостерона превышают, находятся в пределах и ниже нормального диапазона, рассчитан для каждой группы лечения и представлен в таблице 14.2.1.7. Эти результаты также обобщены во внутритекстовой таблице 11.4.2.3.1.

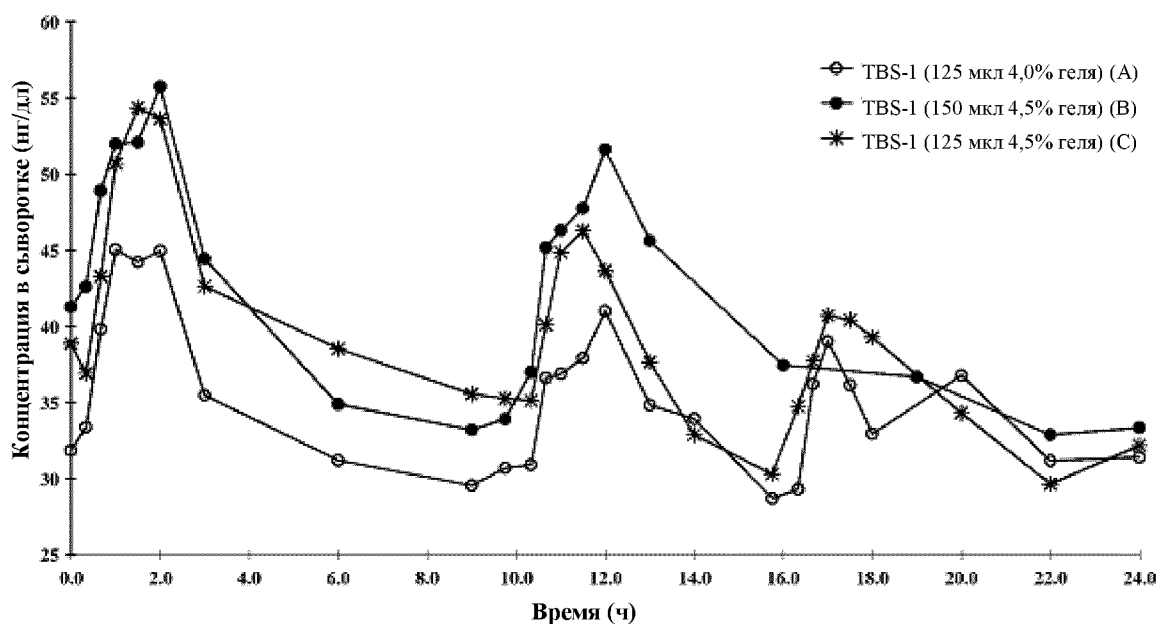
ДИГИДРОТЕСТОСТЕРОН

Концентрации дигидротестостерона в сыворотке, измеренные для каждого субъекта в каждой временной точке отбора образцов, приведены в таблицах 14.2.1.8, 14.2.1.9 и 14.2.1.10 в соответствии с группой лечения. Графики изменений индивидуальных концентраций в сыворотке в зависимости от времени отбора образцов представлены с использованием линейных (а) и полулогарифмических (б) шкал на Фиг. 14.2.2.26-14.2.2.47. В информационных целях представлены линии для нижнего (25,5 нг/дл) и верхнего (97,8 нг/дл) пределов нормального диапазона концентраций дигидротестостерона в сыворотке крови. Также на индивидуальных профилях представлена линия для средней концентрации препарата (C_{cp}) в течение интервала дозирования ($\tau=24$ часов).

Графики средних уровней дигидротестостерона в сыворотке крови в течение периода отбора образцов также представлены с использованием линейных (а) и полулогарифмических (б) шкал на Фиг. 14.2.2.48, 14.2.2.49 и 14.2.2.50 для групп лечения А, В и С, соответственно. Столбики ошибок на графиках средних профилей соответствуют одному стандартному отклонению. Линии для нижнего и верхнего пределов нормального диапазона также представлены на графиках средних значений.

Линейный график средних концентраций дигидротестостерона в сыворотке для каждой группы лечения также представлен ниже на внутритекстовой Фигуре 11.4.2.3-2.

Фигура 11.4.2.3-2: Средние концентрации дигидротестостерона в сыворотке крови (нг/дл) – временной профиль для каждой группы лечения



В соответствии с СОП значения AUC_{X-Y} рассчитывают на основании расчетной концентрации (Y) с помощью линии регрессии, вычисленной из данных фазы выведения, когда последняя концентрация (Y) не соответствует запланированному времени отбора образцов. Для субъектов №01-002 и 02-007 фаза выведения не очень хорошо описана вследствие колебания концентраций дигидротестостерона в сыворотке для временных интервалов отбора образцов с 10 до 16 часов и с 0 до 10 часов, соответственно. Поэтому для субъекта № 01-002 значения AUC_{10-16} и $C_{cp\ 10-16}$ (полученное из AUC_{10-16}) не могут быть рассчитаны для группы лечения А (N=7 для этих параметров). Также для субъекта № 02-007 не могут быть рассчитаны значения AUC_{0-10} и $C_{cp\ 0-10}$ (полученное из AUC_{0-10}) для группы лечения А (N=7 для этих параметров).

Рассчитанные фармакокинетические параметры для каждого субъекта в соответствии с группой лечения приведены в таблицах 14.2.1.11, 14.2.1.12 и 14.2.1.13 для групп лечения А, В и С, соответственно. Они обобщены во внутритекстовой таблице 11.4.2.3-2.

Таблица 11.4.2.3-2: Сводные данные о параметрах фармакокинетики дигидротестостерона для каждой группы лечения

Параметр	Единицы	Группа лечения A ¹ (N=8)			Группа лечения B ² (N=7)			Группа лечения C ³ (N=7)		
		Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %	Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %	Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %
AUC ₀₋₁₀ ^a	ч·нг/дл	345,77	133,49	38,61	402,77	133,11	33,05	411,10	131,22	31,92
C _{макс} 0-10	нг/дл	51,4	18,8	36,52	56,8	17,1	30,08	59,0	19,7	33,48
C _{мин} 0-10	нг/дл	26,6	10,1	38,15	30,1	13,4	44,57	31,7	9,33	29,41
C _{ср} 0-10 ^a	нг/дл	34,6	13,3	38,61	40,3	13,3	33,05	41,1	13,1	31,92
T _{макс} 0-10	ч	2,38	2,98	125,22	1,70	0,501	29,48	1,32	0,569	43,20
AUC ₁₀₋₁₆ ^a	ч·нг/дл	186,33	65,10	34,94	-	-	-	222,62	53,52	24,04
C _{макс} 10-16	нг/дл	44,2	16,8	38,01	-	-	-	48,9	12,4	25,37
C _{мин} 10-16	нг/дл	26,6	10,4	38,95	-	-	-	30,1	8,41	27,94
C _{ср} 10-16 ^a	нг/дл	31,1	10,8	34,94	-	-	-	37,1	8,92	24,04
T _{макс} 10-16	ч	11,9	1,13	9,50	-	-	-	11,4	0,436	3,84
AUC ₁₀₋₂₄	ч·нг/дл	-	-	-	543,29	235,71	43,39	-	-	-
C _{макс} 10-24	нг/дл	-	-	-	54,6	21,9	40,12	-	-	-
C _{мин} 10-24	нг/дл	-	-	-	28,3	12,7	45,02	-	-	-
C _{ср} 10-24	нг/дл	-	-	-	38,8	16,8	43,39	-	-	-
T _{макс} 10-24	ч	-	-	-	11,8	0,775	6,55	-	-	-
AUC ₁₆₋₂₄	ч·нг/дл	269,16	114,13	42,40	-	-	-	275,21	74,02	26,89
C _{макс} 16-24	нг/дл	41,3	17,0	41,20	-	-	-	42,6	12,8	30,15
C _{мин} 16-24	нг/дл	26,5	11,3	42,63	-	-	-	26,6	6,41	24,11
C _{ср} 16-24	нг/дл	33,6	14,3	42,40	-	-	-	34,4	9,25	26,89
T _{макс} 16-24	ч	17,6	1,37	7,79	-	-	-	17,5	0,433	2,48
AUC _{0-τ}	ч·нг/дл	818,95	315,07	38,47	946,89	361,03	38,13	909,68	249,37	27,41
C _{макс}	нг/дл	52,2	18,1	34,64	61,0	22,5	36,85	60,3	18,6	30,84
C _{мин}	нг/дл	25,3	10,1	40,14	27,8	13,0	46,69	26,6	6,41	24,11
C _{ср}	нг/дл	34,1	13,1	38,47	39,5	15,0	38,13	37,9	10,4	27,41
T _{макс}	ч	4,43	6,01	135,63	4,42	4,84	109,53	4,26	5,18	121,44
PTF	-	0,82	0,28	34,18	0,89	0,33	36,71	0,88	0,17	19,17
PTS	-	1,14	0,44	39,02	1,36	0,70	51,43	1,24	0,30	23,90

Параметр	Единицы	Группа лечения А ¹ (N=8)			Группа лечения В ² (N=7)			Группа лечения С ³ (N=7)		
		Среднее	Станд. откл.	Кэф. вариации, %	Среднее	Станд. откл.	Кэф. вариации, %	Среднее	Станд. откл.	Кэф. вариации, %
Диапазон сравнения =25,5-97,8 нг/дл. 1=TBS-1, 125 мкл 4,0% гель, вводимый 3 р/сут (общая доза 30 мг/сут) 2=TBS-1, 150 мкл 4,5% гель, вводимый 2 р/сут (общая доза 27,0 мг/сут) 3=TBS-1, 125 мкл 4,5% гель, вводимый 3 р/сут (общая доза 33,75 мг/сут) а=для этих параметров, N=7 для группы лечения А. % TimeBelow	% %	32,64	35,13	107,62	26,22	30,06	114,63	13,87	36,41	262,41
% TimeWithin*	%	67,36	35,13	52,15	73,78	30,06	40,74	86,13	36,41	42,27
% TimeAbove*	%	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-
С _{ср} ниже* [N (% субъектов)]	%	3 (37,50%)	-	-	1 (14,29%)	-	-	1 (14,29%)	-	-
С _{ср} в пределах* [N (% субъектов)]	%	5 (62,50%)	-	-	6 (85,71%)	-	-	6 (85,71%)	-	-
С _{ср} выше* [N (% субъектов)]	%	0 (0%)	-	-	0 (0%)	-	-	0 (0%)	-	-

Процент времени, в течение которого наблюдаемые значения превышают (% TimeAbove), находятся в пределах (% TimeWithin) и ниже (% TimeBelow) нормального диапазона, вычислен для каждого субъекта и представлен в таблицах 14.2.1.11, 14.2.1.12 и 14.2.1.13 для групп лечения А, В и С, соответственно. Эти результаты также обобщены во внутритекстовой таблице 11.4.2.3.2.

Процент субъектов, у которых значения С_{ср} для дигидротестостерона превышают, находятся в пределах и ниже нормального диапазона, рассчитан для каждой группы

лечения и представлен в таблице 14.2.1.14. Эти результаты также обобщены во внутритекстовой таблице 11.4.2.3.2.

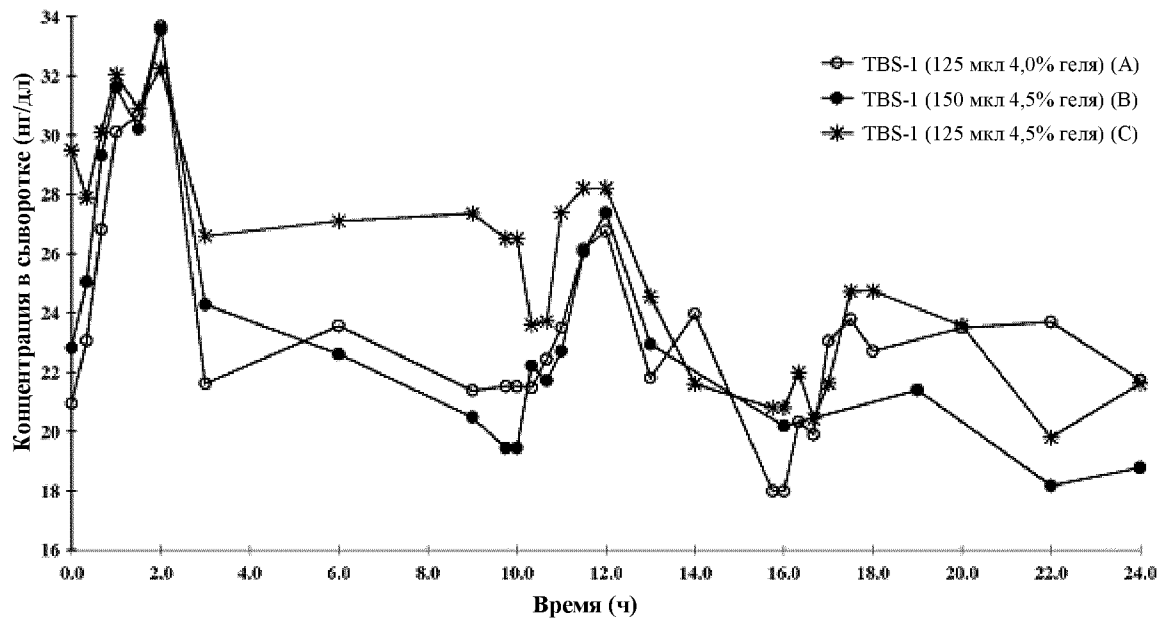
ЭСТРАДИОЛ

Концентрации эстрадиола в сыворотке, измеренные для каждого субъекта в каждой временной точке отбора образцов, приведены в таблицах 14.2.1.15, 14.2.1.16 и 14.2.1.17 в соответствии с группой лечения. Графики изменений индивидуальных концентраций в сыворотке в зависимости от времени отбора образцов представлены с использованием линейных (а) и полулогарифмических (б) шкал на Фиг. 14.2.2.51-14.2.2.72. В информационных целях представлены линии для нижнего (3 пг/дл) и верхнего (81 пг/дл) пределов нормального диапазона концентраций эстрадиола в сыворотке крови. Также на индивидуальных профилях представлена линия для средней концентрации препарата (C_{cp}) в течение интервала дозирования ($\tau=24$ часов).

Графики средних концентраций эстрадиола в сыворотке крови в течение периода отбора образцов также представлены с использованием линейных (а) и полулогарифмических (б) шкал на Фиг. 14.2.2.73, 14.2.2.74 и 14.2.2.75 для групп лечения А, В и С, соответственно. Столбики ошибок на графиках средних профилей соответствуют одному стандартному отклонению. Линии для нижнего и верхнего пределов нормального диапазона также представлены на графиках средних значений.

Линейный график средних концентраций эстрадиола в сыворотке для каждой группы лечения также представлен ниже на внутритекстовой Фиг. 11.4.2.3-3.

Фигура 11.4.2.3-3: Средние концентрации эстрадиола в сыворотке крови (пг/дл) – временной профиль для каждой группы лечения



В соответствии с СОП (раздел 8.3) значения AUC_{X-Y} рассчитывают на основании расчетной концентрации (Y) с помощью линии регрессии, вычисленной из данных фазы выведения, когда последняя концентрация (Y) не соответствует запланированному времени отбора образцов. Тем не менее, для некоторых субъектов фаза выведения не очень хорошо описана из-за колебания концентрации эстрадиола в сыворотке, в частности:

- Субъект №:02-007 для интервалов времени с 0 до 10 часов и с 0 до 24 часов для группы лечения А. Следующие параметры ФК не могли быть рассчитаны у данного субъекта: AUC_{0-10} , $C_{ср\ 0-10}$, $AUC_{0-\tau}$, $C_{ср}$ и RTF для группы лечения А (N=7 для этих параметров).
- Субъекты №01-002 и №01-007 для интервала времени с 10 до 16 часов для группы лечения А. Значения AUC_{10-16} и $C_{ср\ 10-16}$ не могли быть рассчитаны у этих субъектов для группы лечения А (N=6 для этих параметров).
- Субъекты №02-004 и №02-007 для интервала времени с 16 до 24 часов для группы лечения А. Значения AUC_{16-24} и $C_{ср\ 16-24}$ не могли быть рассчитаны у этих субъектов для группы лечения А (N=6 для этих параметров).
- Субъекты №02-003 и 02-005 для интервала времени с 0 до 10 часов для группы лечения С. Значения AUC_{0-10} и $C_{ср\ 0-10}$ не могли быть рассчитаны у этих субъектов для группы лечения С (N=5 для этих параметров).

Рассчитанные фармакокинетические параметры для каждого субъекта в соответствии с группой лечения приведены в таблицах 14.2.1.18, 14.2.1.19 и 14.2.1.20 для групп лечения А, В и С, соответственно. Они обобщены во внутритекстовой таблице 11.4.2.3-3.

Таблица 11.4.2.3-3: Сводные данные о параметрах фармакокинетики эстрадиола для каждой группы лечения.

Параметр	Единицы	Группа лечения А ¹ (N=8)			Группа лечения В ² (N=7)			Группа лечения С ³ (N=7)		
		Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %	Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %	Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %
AUC ₀₋₁₀ ^{б, в}	ч·пг/мл	234,96	95,96	40,84	242,02	64,26	26,55	267,78	75,37	28,15
C _{макс} 0-10	пг/мл	36,8	13,4	36,33	35,8	9,06	25,29	35,5	7,75	21,80
C _{мин} 0-10	пг/мл	17,7	6,43	36,35	17,4	5,67	32,63	22,1	8,07	36,43
C _{ср} 0-10 ^{б, в}	пг/мл	23,5	9,60	40,84	24,2	6,43	26,55	26,8	7,54	28,15
T _{макс} 0-10	ч	2,62	2,87	109,67	1,49	0,608	40,85	2,68	3,38	126,14
AUC ₁₀₋₁₆ ^г	ч·пг/мл	144,76	51,60	35,65	-	-	-	144,30	53,70	37,21
C _{макс} 10-16	пг/мл	28,9	10,8	37,29	-	-	-	31,5	8,82	28,02
C _{мин} 10-16	пг/мл	16,3	5,42	33,32	-	-	-	19,2	8,62	45,02
C _{ср} 10-16 ^г	пг/мл	24,1	8,60	35,65	-	-	-	24,0	8,95	37,21
T _{макс} 10-16	ч	12,1	1,15	9,49	-	-	-	11,2	0,693	6,19
AUC ₁₀₋₂₄	ч·пг/мл	-	-	-	295,12	81,19	27,51	-	-	-
C _{макс} 10-24	пг/мл	-	-	-	30,6	8,16	26,70	-	-	-
C _{мин} 10-24	пг/мл	-	-	-	15,9	4,46	27,95	-	-	-
C _{ср} 10-24	пг/мл	-	-	-	21,1	5,80	27,51	-	-	-
T _{макс} 10-24	ч	-	-	-	12,4	1,74	14,00	-	-	-
AUC ₁₆₋₂₄ ^г	ч·пг/мл	153,02	42,87	28,02	-	-	-	177,97	48,79	27,41
C _{макс} 16-24	пг/мл	27,2	10,4	38,23	-	-	-	26,9	7,99	29,74
C _{мин} 16-24	пг/мл	17,4	5,75	33,11	-	-	-	17,0	5,65	33,28
C _{ср} 16-24 ^г	пг/мл	19,1	5,36	28,02	-	-	-	22,2	6,10	27,41
T _{макс} 16-24	ч	18,8	1,88	10,01	-	-	-	18,5	1,92	10,36
AUC _{0-τ} ^б	ч·пг/мл	530,27	196,81	37,12	537,16	137,99	25,69	601,91	188,18	31,26
C _{макс}	пг/мл	37,9	13,6	35,97	36,2	8,69	24,04	36,4	8,44	23,18
C _{мин}	пг/мл	16,1	5,36	33,31	15,7	4,40	28,03	17,0	5,65	33,28
C _{ср} ^б	пг/мл	22,1	8,20	37,12	22,4	5,75	25,69	25,1	7,84	31,26
T _{макс}	ч	4,13	7,13	172,74	4,51	5,25	116,25	4,88	5,27	107,94
PTF ^б	-	0,97	0,35	36,08	0,93	0,28	30,25	0,81	0,21	25,16
PTS	-	1,36	0,48	35,44	1,35	0,49	35,88	1,21	0,31	25,44
% TimeBelow*	%	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-
% TimeWithin*	%	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00
%	%	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-

Параметр	Единицы	Группа лечения А ¹ (N=8)			Группа лечения В ² (N=7)			Группа лечения С ³ (N=7)		
		Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %	Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %	Среднее	Станд. откл.	Коэф. вариации, %
TimeAbove [*]										
С _{ср} ниже ^{б, *} [N (% субъектов)]	%	0 (0%)	-	-	0 (0%)	-	-	0 (0%)	-	-
С _{ср} в пределах ^{б, *} [N (% субъектов)]	%	7 (100,00%)	-	-	7 (100,00%)	-	-	7 (100,00%)	-	-
С _{ср} выше ^{б, *} [N (% субъектов)]	%	0 (0%)	-	-	0 (0%)	-	-	0 (0%)	-	-

*Нормальный диапазон=3-81 пг/мл.

1=TBS-1, 125 мкл 4,0% гель, вводимый 3 р/сут (общая доза 30 мг/сут)

2=TBS-1, 150 мкл 4,5% гель, вводимый 2 р/сут (общая доза 27,0 мг/сут)

3=TBS-1, 125 мкл 4,5% гель, вводимый 3 р/сут (общая доза 33,75 мг/сут)

б=Для этих параметров, N=7 для группы лечения А.

в=Для этих параметров, N=6 для группы лечения А.

г=Для этих параметров, N=5 для группы лечения С.

Процент времени, в течение которого наблюдаемые значения превышают (% TimeAbove), находятся в пределах (% TimeWithin) и ниже (% TimeBelow) нормального диапазона, вычислен для каждого субъекта и представлен в таблицах 14.2.1.18, 14.2.1.19 и 14.2.1.20 для групп лечения А, В и С, соответственно. Эти результаты также обобщены во внутритекстовой таблице 11.4.2.3.3.

Процент субъектов, у которых значения С_{ср} для эстрадиола превышают, находятся в пределах и ниже нормального диапазона, рассчитан для каждой группы лечения и представлен в таблице 14.2.1.21. Эти результаты также обобщены во внутритекстовой таблице 11.4.2.3.3.

11.4.2.4 Анализ фармакодинамики

В ходе настоящего исследования не запланирован или не проводится анализ фармакодинамики.

11.4.7 Фармакокинетические и статистические выводы

В настоящем исследовании II фазы субъектов рандомизируют на три группы лечения (4,0% TBS-1 при введении 3 р/сут и 4,5% TBS-1 при введении 2 р/сут и 3 р/сут). Лекарственный препарат вводят в параллельных группах в течение одной недели интраназальным путем. В конце недели три группы лечения сравнивают путем

проведения 24-часового фармакокинетического исследования системного всасывания лекарственного препарата тестостерона и двух его физиологических метаболитов – дигидротестостерона и эстрадиола.

ТЕСТОСТЕРОН

Фармакокинетический профиль TBS-1 после однократного и повторного дозирования изучали в 2 предыдущих исследованиях (TST-PKP-01–MAT/04 и TST-DF-02-MAT/05). В этих исследованиях показано, что тестостерон хорошо всасывается после интраназального введения. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1-2 часа после введения. В настоящем исследовании составы, содержащие тестостерон (4,0% TBS-1 при введении 3 р/сут и 4,5% TBS-1 при введении 2 р/сут и 3 р/сут), быстро всасываются с пиковой концентрацией, которая достигается в течение от 36 минут до 1 часа 6 минут (среднее значение $T_{\text{макс}}$) после интраназального введения. Максимальную концентрацию тестостерона в течение 24-часового интервала наблюдают во время первого введения (0-10 часов) примерно у 57-71% мужчин с гипогонадизмом, в то время как у 29-43% субъектов максимальная концентрация тестостерона в течение 24-часового интервала достигается при последующих введениях.

При сравнении параметров ФК для каждого введения составов геля TBS-1 при трехкратном дозировании в сутки после первого введения наблюдают более высокие значения AUC по сравнению с двумя последующими введениями (AUC_{0-10} : 4178,68 и 4355,19 ч·нг/дл $> AUC_{10-16}$: 2635,05 и 2301,51 ч·нг/дл $< AUC_{16-24}$: 3016,52 и 2766,97 ч·нг/дл для групп лечения А и С, соответственно), хотя средние величины AUC сопоставимы между составами. Для группы лечения В более высокое значение AUC наблюдают после второго введения по сравнению с первым (AUC_{0-10} : 4451,64 ч·нг/дл $\sim AUC_{10-24}$: 5264,19 ч·нг/дл). Различие значений AUC между введениями для составов, которые вводят три раза в сутки и два раза в сутки, может быть связано с разными периодами времени, прошедшими между введениями. Средние значения $AUC_{0-\tau}$, рассчитанные для 24-часового интервала дозирования, сравнимы между всеми группами лечения ($AUC_{0-\tau}$: 9920,07, 9781,39 и 9505,03 ч·нг/дл для групп лечения А, В и С, соответственно).

Хотя средние значения $C_{\text{макс}}$ сопоставимы между схемами лечения А и С, как правило, наблюдали снижение $C_{\text{макс}}$ с каждым последующим введением ($C_{\text{макс } 0-10}$: 786 и 857 нг/дл $> C_{\text{макс } 10-16}$: 698 и 675 нг/дл $> C_{\text{макс } 16-24}$: 556 и 595 нг/дл для групп лечения А и С, соответственно). Сравнимые средние значения $C_{\text{макс}}$ для тестостерона наблюдают после обоих введений для группы лечения В ($C_{\text{макс } 0-10}$: 894 нг/дл $\sim C_{\text{макс } 10-24}$: 846 нг/дл). Различие значений $C_{\text{макс}}$ между введениями для составов, которые применяют 3 р/сут, может быть связано с различными периодами времени, которые прошли между введениями. Среднее

значение $C_{\text{макс}}$, рассчитанное на основании 24-часового интервала дозирования, незначительно выше для группы лечения В (150 мкл 4,5% геля (2 р/сут)) ($C_{\text{макс}}$: 1050 нг/дл) по сравнению с группами лечения А и С ($C_{\text{макс}}$: 830 и 883 нг/дл, соответственно). Верхний предел нормального физиологического диапазона (1050 нг/дл) превышен у 1 из 8 субъектов в группе лечения А и 3 из 7 субъектов в группах лечения В и С.

При сравнении введений отдельно для групп лечения с дозированием 3 р/сут и 2 р/сут наблюдают тенденцию к незначительному снижению $C_{\text{ср}}$ ($C_{\text{ср } 0-10}$: 418 и 436 нг/дл > $C_{\text{ср } 10-16}$: 439 и 384 нг/дл > $C_{\text{ср } 16-24}$: 377 и 346 нг/дл для групп лечения А и С, соответственно, и $C_{\text{ср } 0-10}$: 445 нг/дл > $C_{\text{ср } 10-24}$: 376 нг/дл для группы лечения В). Различие значений $C_{\text{ср}}$ между введениями может быть связано с разными периодами времени, которые прошли между введениями. Средние значения $C_{\text{ср}}$, рассчитанные на основании 24-часового интервала дозирования, сравнимы для всех групп лечения ($C_{\text{ср}}$: 413, 408, 396 нг/дл для групп лечения А, В и С, соответственно).

Эти результаты указывают на снижение экспозиции (AUC , $C_{\text{ср}}$ и $C_{\text{макс}}$) между каждой дозой для группы с дозированием 3 р/сут (лечение А и С), но не для группы с дозированием 2 р/сут (лечение В). Снижение экспозиции для групп с дозированием 3 р/сут могло отчасти объясняться отрицательной обратной регуляцией выработки эндогенного тестостерона под контролем системы половые железы-гипофиз-гипоталамус. Другими словами, за счет меньших интервалов времени между каждым введением в группах с дозированием 3 р/сут восстановление системы половые железы-гипофиз-гипоталамус от отрицательной обратной связи будет меньше, чем в группах с дозированием 2 р/сут.

Независимо от состава приблизительно у 86-88% субъектов средняя концентрация лекарственного препарата ($C_{\text{ср}}$) находилась в пределах нормального физиологического диапазона (от 300 до 1050 нг/дл), у 13-14% субъектов значения $C_{\text{ср}}$ были ниже нормального физиологического диапазона и ни у одного из субъектов значения $C_{\text{ср}}$ не превышали верхний предел нормального диапазона.

Период времени в течение суток (24 часа), в течение которого концентрации тестостерона в сыворотке ниже, в пределах и выше нормального физиологического диапазона, охватывает, соответственно, от 30 до 35%, от 59% до 68% и 0% 24-часового периода для всех составов. Иными словами концентрации тестостерона находятся в пределах нормы в течение примерно от 14 до 16 часов в день.

ДИГИДРОТЕСТОСТЕРОН

После введения TBS-1 пик концентрации дигидротестостерона достигается в течение от 1 часа 24 минут до 2 часов 23 минут (среднее значение $T_{\text{макс}}$).

При сравнении параметров ФК для каждого введения составов геля TBS-1 при трехкратном дозировании в сутки обычно наблюдают снижение AUC с каждым последующим введением (AUC_{0-10} : 345,77 и 411,10 ч·нг/дл $>$ AUC_{10-16} : 186,33 и 222,62 ч·нг/дл $>$ AUC_{16-24} : 269,16 и 275,21 ч·нг/дл для групп лечения А и С, соответственно), хотя средние значения AUC сопоставимы между составами. Сравнимые значения AUC наблюдают после обоих введений для группы лечения В (AUC_{0-10} : 402,77 ч·нг/дл $\sim$ AUC_{10-24} : 543,29 ч·нг/дл). Различие значений AUC между введениями для составов, которые применяют три раза в сутки, может быть связано с разными периодами времени, прошедшими между введениями. Средние значения $AUC_{0-т}$, рассчитанные для 24-часового интервала дозирования, сравнимы между всеми группами лечения ($AUC_{0-т}$: 818,95, 946,89 и 909,68 ч·нг/дл для групп лечения А, В и С, соответственно).

Хотя средние значения $C_{\text{макс}}$ сопоставимы между составами с дозированием 3 р/сут, как правило, наблюдали снижение $C_{\text{макс}}$ с каждым последующим введением ($C_{\text{макс } 0-10}$: 51,4 и 59,0 нг/дл $>$ $C_{\text{макс } 10-16}$: 44,2 и 48,9 нг/дл $>$ $C_{\text{макс } 16-24}$: 41,3 и 42,6 нг/дл для групп лечения А и С, соответственно). Сравнимые средние значения $C_{\text{макс}}$ для ДГТ наблюдают после обоих введений для группы лечения В ($C_{\text{макс } 0-10}$: 56,8 нг/дл $\sim$ $C_{\text{макс } 10-24}$: 54,6 нг/дл). Различие значений $C_{\text{макс}}$ между введениями для составов с дозированием 3 р/сут может быть связано с разными периодами времени, прошедшими между введениями. Средние значения $C_{\text{макс}}$, рассчитанные на основании 24-часового интервала дозирования, сравнимы для всех групп лечения ($C_{\text{макс}}$: 52,2, 61,0 и 60,3 нг/дл для групп лечения А, В и С, соответственно). Ни у одного из субъектов в любой группе лечения не был превышен верхний предел нормального физиологического диапазона (97,8 нг/дл).

Величины $C_{\text{ср}}$, рассчитанные для отдельных введений, сравнимы между группами лечения и введениями ($C_{\text{ср } 0-10}$: 34,6 и 41,1 нг/дл $>$ $C_{\text{ср } 10-16}$: 31,1 и 37,1 нг/дл $>$ $C_{\text{ср } 16-24}$: 33,6 и 34,4 нг/дл для групп лечения А и С, соответственно, и $C_{\text{ср } 0-10}$: 40,3 нг/дл $>$ $C_{\text{ср } 10-24}$: 38,8 нг/дл для группы лечения В). Средние значения $C_{\text{ср}}$, рассчитанные на основании 24-часового интервала дозирования, сравнимы для всех групп лечения ($C_{\text{ср}}$: 34,1, 39,5, 37,9 нг/дл для групп лечения А, В и С, соответственно).

Приблизительно у 63% субъектов значения $C_{\text{ср}}$ находились в пределах нормального физиологического диапазона для ДГТ (от 25,5 до 97,8 нг/дл) после лечения по схеме А, тогда как это число возрастает приблизительно до 86% после лечения по схеме В и С. Ни у одного из субъектов значения $C_{\text{ср}}$ не превышали верхний предел нормального диапазона, в то время как у 38% и 14% субъектов значения $C_{\text{ср}}$ были меньше нижнего предела нормального диапазона для групп лечения А и обеих групп лечения В и С, соответственно.

Период времени в течение суток (24 часа), в течение которого концентрации ДГТ в сыворотке ниже, в пределах и выше нормального физиологического диапазона, охватывает 32,64%, 67,36% и 0%, соответственно, для группы лечения А, 26,22%, 73,78% и 0% для группы лечения В и 13,87%, 86,13% и 0% для группы лечения С. То есть, концентрации ДГТ находятся в пределах нормального диапазона в течение примерно 16, 18 и 21 часов в сутки для групп лечения А, В и С соответственно.

ЭСТРАДИОЛ

После введений TBS-1 пик концентрации эстрадиола достигается в течение от 1 часа 12 минут до 2 часов 41 минут (средний $T_{\text{макс}}$).

При сравнении параметров ФК для каждого введения составов геля TBS-1 при трехкратном дозировании в сутки, как правило, наблюдают снижение AUC с каждым последующим введением (AUC_{0-10} : 234,96 и 267,78 ч·пг/мл $> AUC_{10-16}$: 144,76 и 144,30 ч·пг/мл $< AUC_{16-24}$: 153,02 и 177,97 ч·пг/мл для групп лечения А и С, соответственно), хотя средние значения AUC сопоставимы между составами. Сравнимые значения AUC наблюдают после обоих введений для группы лечения В (AUC_{0-10} : 242,02 ч·пг/мл $\sim AUC_{10-24}$: 295,12 ч·пг/мл). Различие значений AUC между введениями для составов с дозированием 3 р/сут может быть связано с разными периодами времени, прошедшими между введениями. Средние значения $AUC_{0-\tau}$, рассчитанные для 24-часового интервала дозирования, сравнимы между всеми группами лечения ($AUC_{0-\tau}$: 530,27, 537,16 и 601,91 ч·пг/мл для групп лечения А, В и С, соответственно).

Хотя средние значения $C_{\text{макс}}$ сопоставимы между составами с дозированием 3 р/сут, как правило, наблюдали снижение $C_{\text{макс}}$ с каждым последующим введением ($C_{\text{макс } 0-10}$: 36,8 и 35,5 пг/мл $> C_{\text{макс } 10-16}$: 28,9 и 31,5 пг/мл $> C_{\text{макс } 16-24}$: 27,2 и 26,9 пг/мл для групп лечения А и С, соответственно). Сравнимые средние значения $C_{\text{макс}}$ для эстрадиола наблюдают после обоих введений для группы лечения В ($C_{\text{макс } 0-10}$: 35,8 пг/мл $\sim C_{\text{макс } 10-24}$: 30,6 пг/мл). Различие значений $C_{\text{макс}}$ между введениями для составов с дозированием 3 р/сут может быть связано с разными периодами времени, прошедшими между введениями. Средние значения $C_{\text{макс}}$, рассчитанные на основании 24-часового интервала дозирования, сравнимы для всех групп лечения ($C_{\text{макс}}$: 37,9, 36,2 и 36,4 пг/мл для групп лечения А, В и С, соответственно). Ни у одного из субъектов в любой группе лечения не был превышен верхний предел нормального физиологического диапазона (81 пг/мл).

Величины $C_{\text{ср}}$, рассчитанные для отдельных введений, сравнимы между группами лечения и введениями ($C_{\text{ср } 0-10}$: 23,5 и 26,8 пг/мл $> C_{\text{ср } 10-16}$: 24,1 и 24,0 пг/мл $> C_{\text{ср } 16-24}$: 19,1 и 22,2 пг/мл для групп лечения А и С соответственно и $C_{\text{ср } 0-10}$: 24,2 пг/мл $> C_{\text{ср } 10-24}$: 21,1 пг/мл для лечения В). Средние значения $C_{\text{ср}}$, рассчитанные на основании 24-часового

интервала дозирования, сравнимы для всех групп лечения (C_{cp} : 22,1, 22,4, 25,1 пг/мл для лечения А, В и С, соответственно).

У всех субъектов значения C_{cp} находились в пределах нормального физиологического диапазона для E_2 (от 3 до 81 пг/мл) после применения всех схем лечения. У всех субъектов концентрации E_2 находятся в пределах нормального диапазона в течение 24 часов. Ни у одного из субъектов концентрации E_2 не спускаются ниже или не превышают нормальный диапазон в любое время суток.

12. Оценка безопасности

12.1 Степень воздействия

Субъекты используют препарат в течение 7 дней в двух исследовательских центрах и 8 дней в другом исследовательском центре.

12.2 Нежелательные явления

12.2.1 Сводные данные о нежелательных явлениях

У шести субъектов развились восемь нежелательных явлений. Шесть явлений произошли во время лечения по схеме А и два произошли во время лечения по схеме В. Субъекты 01-002 и 01-007 испытали головокружение, которое в обоих случаях рассматривалось как возможно связанное с исследуемым препаратом. Субъект 01-002 перенес головокружение средней степени тяжести, которое разрешилось в течение 5 дней. Семь из 8 нежелательных явлений умеренной степени тяжести. Шесть из 8 явлений не связаны с исследуемым препаратом.

Субъекта 02-004 классифицируют как имеющего анемию, по мнению исследователя. Уровень гемоглобина соответствует нижнему пределу нормального диапазона, поэтому явление считается не связанным с исследуемым препаратом. Нежелательные явления обобщены в таблице 12.2.2.

12.2.2 Обзор нежелательных явлений

Таблица 12.2.2: Нежелательные явления

Группа лечения	Субъект	Возраст	Предпочтительный термин	Степень тяжести	Связь с препаратом	Дата начала	Дата разрешения	Продолжительность (дни)
А	01-002	40	Головокружение	Умеренная	Возможно связано	2010-10-25	2010-10-30	5
А	01-007	49	Головокружение	Легкая	Возможно связано	2010-10-23	2010-10-28	5
А	02-004	53	Анемия	Легкая	Не связано	2010-10-04		
А	03-006	73	Боль в коже	Легкая	Не связано	2010-09-27	2010-11-04	37

A	03-006	73	Экскориация	Легкая	Не связано	2010-09-02	2010-11-04	62
A	03-006	73	Экскориация	Легкая	Не связано	2010-09-27	2010-11-04	37
B	03-001	59	Синдром заболачивания дыхательных путей	Легкая	Не связано	2010-09-05	2010-09-13	8
B	03-005	62	Гастроэзофаге- альная рефлюксная болезнь	Легкая	Не связано	2010-09-14	2010-09-27	13

12.2.4 Перечень нежелательных явлений, сгруппированных по субъектам

В таблице 12.2.2 перечислены нежелательные явления, сгруппированные по субъектам.

12.3 Смерти, другие серьезные нежелательные явления, и другие значимые нежелательные явления

В ходе настоящего исследования отсутствовали смерти, другие серьезные нежелательные явления или другие значимые нежелательные явления.

12.4.2 Оценка каждого лабораторного параметра

Отсутствуют клинически значимые изменения лабораторных показателей от начала и до конца исследования, как установлено Главным исследователем. Все субъекты имели некоторые отклонения показателей во время начального визита и/или на третьем визите. Отсутствуют последовательные изменения между визитами.

У субъекта 01-007 во время третьего визита уровень мочевой кислоты составил 539 Ед/л при верхнем пределе нормального диапазона 289 Ед/л. Приблизительно у половины субъектов повышены уровни глюкозы по сравнению с нормальными значениями во время первого визита. Это наблюдение характерно для всех трех дозировок, причем уровни повышены незначительно. Данное повышение не является клинически значимым.

12.5 Жизненно важные показатели, данные физического обследования и другие наблюдения, относящиеся к безопасности

Отсутствовали значимые или существенные изменения жизненно важных показателей после введения исследуемого препарата.

12.6 Выводы по клинической безопасности

В настоящем и других исследованиях показано, что гель TBS-1 является безопасным для использования. Отсутствовали серьезные нежелательные явления или любые явления нежелательных последствий в ходе настоящего исследования ФК или в течение семи дней

самостоятельного введения препарата. В таблицах 14.3.2.1-14.3.2.8 приведены все лабораторные показатели для 1-го и 3-го визитов.

13. Обсуждение и общие выводы

Первичная цель данного исследования заключается в определении биодоступности 4,0% геля TBS-1 (при введении 3 р/сут) и 4,5% геля TBS-1 (при введении 2 р/сут и 3 р/сут) у мужчин с гипогонадизмом.

В предыдущем исследовании Nasobol-01-2009 3,2% тестостероновый гель использовали для доставки 4,0 мг, 5,5 мг и 7,0 мг тестостерона интраназально с помощью объемов геля равных 125 мкл, 172 мкл и 219 мкл, соответственно. В настоящем исследовании 5,0 мг, 5,65 мг и 6,75 мг тестостерона вводят в объемах геля 125 мкл, 125 мкл и 150 мкл, соответственно. Настоящее исследование позволило изучить доставку аналогичных количеств тестостерона в значительно меньших объемах.

Вторичная цель настоящего исследования заключается в установлении профиля безопасности геля TBS-1. В настоящем исследовании II фазы субъектов рандомизируют на три группы лечения (4,0% TBS-1 при введении 3 р/сут и 4,5% TBS-1 при введении 2 р/сут и 3 р/сут). Лекарственный препарат вводят в параллельных группах лечения в течение одной недели интраназальным путем. В конце недели три группы лечения сравнивают путем проведения 24-часового фармакокинетического исследования системного всасывания лекарственного препарата, содержащего тестостерон, и двух его физиологических метаболитов – дигидротестостерона и эстрадиола.

Шесть субъектов описали восемь нежелательных явлений. Шесть из этих явлений произошли во время лечения по схеме А и два произошли во время лечения по схеме В. Субъекты 01-002 и 01-007 испытали головокружение, причем оба явления указаны как возможно связанные с исследуемым препаратом. Остальные явления не связаны с исследуемым препаратом.

Отсутствуют изменения показателей жизненно важных функций или лабораторных исследований, которые являются существенными или значимыми. При проведении общего анализа крови во время начального визита и завершающего визита исследования не было обнаружено эритроцитоза, анемии или инфекций. Биохимический анализ крови и анализ мочи во время завершающего визита исследования не выявил гипо- или гипергликемии, изменений функции почек, функции печени, повреждения скелетных/сердечных мышц или изменений кальциевого гомеостаза. Отсутствовали клинически значимые изменения в слизистой оболочке носа.

Популяцию для оценки ФК определяют как популяцию субъектов, которые получили лечение по схеме А, В или С, и тех, кто завершил исследование без серьезного

нарушения протокола или субъектов, у которых профиль ФК может быть описан надлежащим образом. Популяцию для оценки ФК используют для анализа данных ФК. Исходя из этих критериев двадцать два (22) субъекта включены в популяцию для оценки ФК.

ТЕСТОСТЕРОН

Фармакокинетический профиль TBS-1 после однократного и повторного дозирования изучали в 2 предыдущих исследованиях (TST-PKP-01–MAT/04 и TST-DF-02–MAT/05). В этих исследованиях показано, что тестостерон хорошо всасывается после интраназального введения. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1-2 часа после введения. В текущем исследовании составы тестостерона (4,0% TBS-1 при введении 3 р/сут и 4,5% TBS-1 при введении 2 р/сут и 3 р/сут) быстро всасываются с пиковой концентрацией, которая достигается в течение от 36 минут до 1 часа 6 минут (средний $T_{\text{макс}}$) после интраназального введения. Максимальную концентрацию тестостерона в течение 24-часового интервала наблюдают во время первого введения (0-10 часов) приблизительно у 57-71% мужчин с гипогонадизмом, в то время как у 29-43% субъектов максимальная концентрация тестостерона в течение 24-часового интервала достигается во время последующих введений.

При сравнении введений TBS-1 по отдельности для групп лечения с дозированием 3 р/сут более высокие значения AUC наблюдают после первого введения по сравнению с последующими введениями (AUC_{0-10} : 4178,68 и 4355,19 ч·нг/дл $>$ AUC_{10-16} : 2635,05 и 2301,51 ч·нг/дл $<$ AUC_{16-24} : 3016,52 и 2766,97 ч·нг/дл для групп лечения А и С, соответственно), хотя средние значения AUC сопоставимы между составами. Для группы лечения В более высокие значения AUC наблюдают после второго введения по сравнению с первым введением (AUC_{0-10} : 4451,64 ч·нг/дл $\sim$ AUC_{10-24} : 5264,19 ч·нг/дл). Различие значений AUC между введениями для составов с дозированием 3 р/сут и 2 р/сут может быть связано с разными периодами времени, прошедшими между введениями. Средние значения AUC_{0-t} , рассчитанные для 24-часового интервала дозирования, сравнимы между всеми схемами лечения (AUC_{0-t} : 9920,07, 9781,39 и 9505,03 ч·нг/дл для групп лечения А, В и С, соответственно).

При сравнении введений TBS-1 по отдельности для групп лечения с дозированием 3 р/сут, как правило, наблюдают снижение величины $C_{\text{макс}}$ при последующих введениях ($C_{\text{макс } 0-10}$: 786 и 857 нг/дл $>$ $C_{\text{макс } 10-16}$: 698 и 675 нг/дл $>$ $C_{\text{макс } 16-24}$: 556 и 595 нг/дл для групп лечения А и С, соответственно), хотя средние значения $C_{\text{макс}}$ сопоставимы между составами. Сравнимые средние значения $C_{\text{макс}}$ для тестостерона наблюдают после обоих введений для группы лечения В ($C_{\text{макс } 0-10}$: 894 нг/дл $\sim$ $C_{\text{макс } 10-24}$: 846 нг/дл). Различие

значений $C_{\text{макс}}$ между введениями для составов с дозированием 3 р/сут может быть связано с разными периодами времени, прошедшими между введениями. Среднее значение $C_{\text{макс}}$, рассчитанное на основании 24-часового интервала дозирования, незначительно выше для группы лечения В (150 мкл 4,5% гель (2 р/сут)) ($C_{\text{макс}}$: 1050 нг/дл) по сравнению с группами лечения А и С ($C_{\text{макс}}$: 830 и 883 нг/дл, соответственно). Верхний предел нормального физиологического диапазона (1050 нг/дл) превышен у 1 из 8 субъектов в группе лечения А и у 3 из 7 субъектов в группах лечения В и С.

При сравнении введений TBS-1 по отдельности для групп лечения с дозированием 3 р/сут и 2 р/сут наблюдают тенденцию к незначительному снижению величины $C_{\text{ср}}$, ($C_{\text{ср } 0-10}$: 418 и 436 нг/дл > $C_{\text{ср } 10-16}$: 439 и 384 нг/дл > $C_{\text{ср } 16-24}$: 377 и 346 нг/дл для групп лечения А и С, соответственно, и $C_{\text{ср } 0-10}$: 445 нг/дл > $C_{\text{ср } 10-24}$: 376 нг/дл для группы лечения В). Различие значений $C_{\text{ср}}$ между введениями может быть связано с разными периодами времени, прошедшими между введениями. Средние значения $C_{\text{ср}}$, рассчитанные для 24-часового интервала дозирования, сравнимы между всеми группами лечения ($C_{\text{ср}}$: 413, 408, 396 нг/дл для групп лечения А, В и С, соответственно).

Эти результаты указывают на снижение экспозиции (AUC , $C_{\text{ср}}$ и $C_{\text{макс}}$) между каждой дозой для введения 3 р/сут (группы лечения А и С), но не для введения 2 р/сут (группа лечения В). Снижение экспозиции при введении 3 р/сут отчасти могло быть обусловлено отрицательной обратной регуляцией выработки эндогенного тестостерона системой половые железы-гипофиз-гипоталамус. Другими словами, за счет меньших интервалов времени между каждым введением для групп с дозирования 3 р/сут восстановление системы половые железы-гипофиз-гипоталамус от отрицательной обратной связи будет меньше, чем в группах с дозированием 2 р/сут.

Независимо от состава приблизительно у 86-88% субъектов средняя концентрация лекарственного препарата ($C_{\text{ср}}$) находилась в пределах нормального физиологического диапазона (от 300 до 1050 нг/дл), у 13-14% субъектов значения $C_{\text{ср}}$ были меньше нижнего предела нормального диапазона и ни у одного из субъектов значения $C_{\text{ср}}$ не превышали верхний предел нормального диапазона.

Период времени в течение суток (24 часа), в течение которого концентрации тестостерона в сыворотке находятся ниже, в пределах и выше нормального физиологического диапазона, охватывает от 30 до 35%, от 59% до 68% и 0%, соответственно, 24-часового периода для всех составов. Иными словами концентрации тестостерона находятся в пределах нормы в течение приблизительно от 14 до 16 часов в сутки.

ДИГИДРОТЕСТОСТЕРОН

После введения TBS-1 пиковая концентрация дигидротестостерона достигается в течение от 1 часа 24 минут до 2 часов 23 минут (средний $T_{\text{макс}}$).

При сравнении введений TBS-1 по отдельности для групп лечения с дозированием 3 р/сут, как правило, наблюдают снижение величины AUC при последующих введениях (AUC_{0-10} : 345,77 и 411,10 ч·нг/дл > AUC_{10-16} : 186,33 и 222,62 ч·нг/дл > AUC_{16-24} : 269,16 и 275,21 ч·нг/дл для групп лечения А и С, соответственно), хотя средние значения AUC сопоставимы между составами. Сравнимые величины AUC наблюдают после обоих введений для группы лечения В (AUC_{0-10} : 402,77 ч·нг/дл ~ AUC_{10-24} : 543,29 ч·нг/дл). Различие значений AUC между введениями для составов с дозированием 3 р/сут может быть связано с разными периодами времени, прошедшими между введениями. Средние значения AUC_{0-t} , рассчитанные для 24-часового интервала дозирования, сравнимы между всеми группами лечения (AUC_{0-t} : 818,95, 946,89 и 909,68 ч·нг/дл для групп лечения А, В и С, соответственно).

Хотя средние величины $C_{\text{макс}}$ сопоставимы между составами с дозированием 3 р/сут, как правило, наблюдают снижение $C_{\text{макс}}$ при последующих введениях ($C_{\text{макс } 0-10}$: 51,4 и 59,0 нг/дл > $C_{\text{макс } 10-16}$: 44,2 и 48,9 нг/дл > $C_{\text{макс } 16-24}$: 41,3 и 42,6 нг/дл для групп лечения А и С, соответственно). Сравнимые средние значения $C_{\text{макс}}$ для ДГТ наблюдают после обоих введений для группы лечения В ($C_{\text{макс } 0-10}$: 56,8 нг/дл ~ $C_{\text{макс } 10-24}$: 54,6 нг/дл). Различие значений $C_{\text{макс}}$ между введениями для составов с дозированием 3 р/сут может быть связано с разными периодами времени, прошедшими между введениями. Средние значения $C_{\text{макс}}$ рассчитанные для 24-часового интервала дозирования, сравнимы между всеми группами лечения ($C_{\text{макс}}$: 52,2, 61,0 и 60,3 нг/дл для групп лечения А, В и С, соответственно). Ни у одного из субъектов в любой группе лечения не был превышен верхний предел нормального физиологического диапазона (97,8 нг/дл).

Величины $C_{\text{ср}}$, рассчитанные для отдельных введений, сравнимы между группами лечения и введениями ($C_{\text{ср } 0-10}$: 34,6 и 41,1 нг/дл > $C_{\text{ср } 10-16}$: 31,1 и 37,1 нг/дл > $C_{\text{ср } 16-24}$: 33,6 и 34,4 нг/дл для групп лечения А и С, соответственно, и $C_{\text{ср } 0-10}$: 40,3 нг/дл > $C_{\text{ср } 10-24}$: 38,8 нг/дл для группы лечения В). Средние значения $C_{\text{ср}}$, рассчитанные на основании 24-часового интервала дозирования, сравнимы для всех групп лечения ($C_{\text{ср}}$: 34,1, 39,5, 37,9 нг/дл для групп лечения А, В и С, соответственно).

Приблизительно у 63% субъектов значения $C_{\text{ср}}$ находились в пределах нормального физиологического диапазона для ДГТ (от 25,5 до 97,8 нг/дл) после введения по схеме лечения А, в то время как это число возрастает приблизительно до 86% при введении по схеме лечения В и С. Ни у одного из субъектов значение $C_{\text{ср}}$ не превышало верхний предел нормального диапазона, в то время как у 38% и 14% субъектов значения $C_{\text{ср}}$ были

меньше нижнего предела нормального диапазона для группы лечения А и обеих групп лечения В и С, соответственно.

Период времени в течение суток (24 часа), когда концентрации ДГТ в сыворотке крови находятся ниже, в пределах и выше нормального физиологического диапазона, охватывает 32,64%, 67,36% и 0%, соответственно, для группы лечения А, 26,22%, 73,78% и 0% для группы лечения В и 13,87%, 86,13% и 0% для группы лечения С. Иными словами уровни ДГТ находятся в пределах нормального диапазона в течение приблизительно 16, 18 и 21 часов в сутки для групп лечения А, В и С соответственно.

ЭСТРАДИОЛ

После введения TBS-1 пиковая концентрация эстрадиола достигается в течение от 1 часа 12 минут до 2 часов 41 минут (средний $T_{\text{макс}}$).

При сравнении введений TBS-1 по отдельности для групп лечения с дозированием 3 р/сут, как правило, наблюдают снижение величины AUC при последующих введениях (AUC_{0-10} : 234,96 и 267,78 ч·пг/мл $> AUC_{10-16}$: 144,76 и 144,30 ч·пг/мл $< AUC_{16-24}$: 153,02 и 177,97 ч·пг/мл для групп лечения А и С, соответственно), хотя средние значения AUC сопоставимы между составами. Сравнимые величины AUC наблюдают после обоих введений для группы лечения В (AUC_{0-10} : 242,02 ч·пг/мл $\sim AUC_{10-24}$: 295,12 ч·пг/мл). Различие значений AUC между введениями для составов с дозированием 3 р/сут может быть связано с разными периодами времени, прошедшими между введениями. Средние значения AUC_{0-t} , рассчитанные для 24-часового интервала дозирования, сравнимы между всеми группами лечения (AUC_{0-t} : 530,27, 537,16 и 601,91 ч·пг/мл для групп лечения А, В и С, соответственно).

Хотя средние величины $C_{\text{макс}}$ сопоставимы между составами с дозированием 3 р/сут, как правило, наблюдают снижение $C_{\text{макс}}$ при последующих введениях ($C_{\text{макс } 0-10}$: 36,8 и 35,5 пг/мл $> C_{\text{макс } 10-16}$: 28,9 и 31,5 пг/мл $> C_{\text{макс } 16-24}$: 27,2 и 26,9 пг/мл для групп лечения А и С, соответственно). Сравнимые средние значения $C_{\text{макс}}$ для эстрадиола наблюдают после обоих введений для группы лечения В ($C_{\text{макс } 0-10}$: 35,8 пг/мл $\sim C_{\text{макс } 10-24}$: 30,6 пг/мл). Различие значений $C_{\text{макс}}$ между введениями для составов с дозированием 3 р/сут может быть связано с разными периодами времени, прошедшими между введениями. Средние значения $C_{\text{макс}}$ рассчитанные для 24-часового интервала дозирования, сравнимы между всеми схемами лечения ($C_{\text{макс}}$: 37,9, 36,2 и 36,4 пг/мл для групп лечения А, В и С, соответственно). Ни у одного из субъектов в любой группе лечения не был превышен верхний предел нормального физиологического диапазона (81 пг/мл).

Величины $C_{\text{ср}}$, рассчитанные для отдельных введений, сравнимы между группами лечения и введениями ($C_{\text{ср } 0-10}$: 23,5 и 26,8 пг/мл $> C_{\text{ср } 10-16}$: 24,1 и 24,0 пг/мл $> C_{\text{ср } 16-24}$: 19,1

и 22,2 пг/мл для групп лечения А и С, соответственно, и $C_{cp\ 0-10}$: 24,2 пг/мл $>$ $C_{cp\ 10-24}$: 21,1 пг/мл для группы лечения В). Средние значения C_{cp} , рассчитанные на основании 24-часового интервала дозирования, сравнимы для всех групп лечения (C_{cp} : 22,1, 22,4, 25,1 пг/мл для групп лечения А, В и С, соответственно).

У всех субъектов значения C_{cp} находились в пределах нормального физиологического диапазона для E_2 (от 3 до 81 пг/мл) после введения в соответствии со всеми схемами лечения. У всех субъектов концентрация E_2 находилась в пределах нормального диапазона в течение 24-часового периода. Ни у одного из субъектов концентрации E_2 не снижались или не превышали пределы нормального диапазона в любое время суток.

ВЫВОДЫ

Составы TBS-1 (4,0% гель TBS-1 (при введении 3 р/сут) и 4,5% гель TBS-1 (при введении 2 р/сут и 3 р/сут)) быстро всасываются, причем средняя максимальная концентрация тестостерона наблюдается в течение 1 часа.

В целом, экспозиция тестостерона (AUC_{0-t} и C_{max}) в устойчивом состоянии сравнима между всеми схемами лечения.

Независимо от состава приблизительно у 86-88% субъектов средние концентрации тестостерона (C_{cp}) находились в пределах нормального физиологического диапазона (от 300 до 1050 нг/дл).

Концентрации тестостерона находятся в пределах нормального диапазона в течение приблизительно от 14 до 16 часов в сутки.

TBS-1 является безопасным для интраназального введения при использовании в указанных дозах и частоте введения. Отсутствуют значимые нежелательные явления, изменения показателей жизненно важных функций или лабораторных исследований по сравнению с начальным уровнем.

На основании этих результатов не обнаружено каких-либо убедительных доказательств, указывающих на более высокую эффективность одного из составов.

ПРИМЕР 9**Отчет по 4% и 8% нерасфасованному готовому гелю TBS1A****Цель:**

Переход к производству клинических партий исследуемого лекарственного средства (ИЛС). Основные пункты касаются схемы технологического процесса и стабильности нерасфасованного продукта.

- Усовершенствование технологического процесса
- Вязкость нерасфасованного геля
- Стабильность (повторная кристаллизация)
- Оценка альтернативных источников и сортов материалов
- Результаты исследований in vivo, изменения состава, влияющие на начало высвобождения
- Испытание пробных партий с применением диффузионной ячейки Франца, отбор пробных партий

Перечень исходных материалов, выбранных для применения при получении пробных партий:

Название материала	Сорт	Номер спецификации	Источник	Примечания
Касторовое масло	(Crystal O)	RM004A	Cas-Chem	
Касторовое масло	(Virgin)	RM004B	-	
Лабрафил	M1944CS	RM002A	Gattfosse	
ДМИ	-	RM009A	Croda	
Транскутол Р	-	RM008A	Gattfosse	
Пласдон	K17	RM011A	ISP	
Пласдон	S630	RM013A	ISP	
Пласдон	K29-32	Образец	ISP	
Пласдон	K90	Образец	ISP	
ГПЦ	Клуцел HF	RM014A	Hercules	
ГПЦ	Nisso H	Образец	Nisso	
ГПЦ	Nisso M	Образец	Nisso	
ГПЦ	Nisso L	Образец	Nisso	
Cab-O-Sil	M-5P	RM003A	Cabot	

Аэросил	200	RM003B	Evonik	
Очищенная вода	-	-	Trimel	
Тестостерон	Микронизированный	RM001A	Proquina	
Олеиновая кислота	Суперчистый	образец	Croda	
Тестостерон	Не микронизированный	RM	Proquina	

Используемое оборудование:

Помимо смесителя Silverson (Silverson High Shear Mixer), который использовали только при производстве клинических партий ИЛС TBS1A, для проведения нескольких операций с предварительными смесями в ходе испытаний также был включен пропеллерный смеситель. Режим с большим сдвиговым усилием применяют только для диспергирования активного вещества в сорастворителях.

Для более однородного перемешивания и контроля температуры рекомендован контейнер с рубашкой и ракелем для удаления материала с внутренних стенок сосуда (особенно важно для поддержания одинаковой температуры нерасфасованного готового продукта при нагревании, а также в циклах охлаждения).

Общая информация по производству партий ИЛС

Наблюдение при производстве клинических партий ИЛС включало высокую вязкость при приготовлении предварительной смеси сорастворителей ДМИ/Транскутола, состоящей из ПВП K17/S640, Клуцела HF и микронизированного тестостерона. Добавление к касторовому маслу смесителя с высоким сдвигом приводило к превращению смеси в липкую массу. При использовании этого же режима с высоким усилием сдвига для добавления Кабосила (далее называемый SiO₂) не удалось добиться вихревого движения для вмешивания материала, и на этапе добавления потребовалось дополнительное смешивание вручную, таким образом, рекомендован пропеллерный смеситель. Хотя на этапе добавления указанный материал был вязким, но при дальнейшем смешивании вязкость полученного готового нерасфасованного геля падала приблизительно до 1500–2000 сП. Был необходим контроль продолжительности и скорости смешивания, чтобы не допустить превышения требуемой температуры геля (система охлаждения отсутствует).

Краткое описание испытаний:

Стартовые испытания (Плацебо) сфокусированы на изменении порядка добавления для определения влияния на вязкость. Существующий способ получения, который включает добавление SiO_2 на конечном этапе (см. примечания выше), изменяли за счет диспергирования SiO_2 в касторовом масле до добавления альтернативной активной смеси. Конечная вязкость смеси касторового масла/ SiO_2 с различным процентным соотношением компонентов увеличивалась при добавлении небольшого процента Arlasolve (ДМИ).

Следующий этап заключался в воспроизведении этих результатов с применением активной смеси (соразтворители/ПВП/ГПЦ/активное вещество), когда указанную смесь добавляли к предварительной смеси касторового масла и SiO_2 . Однако это привело к получению раствора низкой вязкости, что указывает на влияние активной смеси на образование вязкого геля.

Так как применение смеси соразтворителей без дополнительных материалов привело к повышению вязкости, количество растворителей разделяли на 2 части: одна часть смеси растворителей была добавлена только в смесь масел, тогда как остальную часть смеси растворителей использовали для диспергирования ПВП, ГПЦ и активного вещества. Смесь активного вещества с уменьшенным количеством соразтворителей в итоге получалась более вязкой, причем сходная низкая вязкость была получена при добавлении в предварительную смесь касторового масла. Дополнительные испытания включали получение активного вещества только в ДМИ (без ПВП) с получением хорошей вязкости. ГПЦ готовили по отдельности в Транскутоле Р, что создавало проблему волокнистости при добавлении к смеси (аналогично наблюдениям для ИЛС). Добавление 0,1 – 0,3% SiO_2 устраняло указанную проблему.

Для 4% состава вышеописанный способ растворения активного вещества в соразтворителях достаточен, и для повышения растворимости не требуется ПВП; однако в указанном составе содержится недостаточно соразтворителей для достижения растворимости, требуемой для 8% дозировки. Испытания 8% состава включали альтернативный успешный способ приготовления дисперсии активного вещества, содержащей ПВП, с включением SiO_2 в указанную смесь. Как показали исследования для оценки влияния добавления SiO_2 к ДМИ, а также к Транскутолу Р, хорошую вязкость давало добавление к ДМИ, но не к Транскутолу. Дисперсию активного вещества, соответственно, получали растворением ПВП только в ДМИ с последующим добавлением активного вещества при 55 °C (50-60 °C) и части доступного SiO_2 .

Следует отметить, что указанный способ был разработан при испытаниях только для 8% состава, таким образом, он может быть использован в уменьшенных пропорциях для

4% дозировки, если ПВП обнаружит дополнительную функциональность (при тестировании в ячейке Франца).

Примечания, связанные с добавлением очищенной воды (упоминается в Таблице xxx), указывают на то, что вязкость повышается при использовании в испытаниях ГПЦ; в испытаниях с применением только ПВП вязкость не повышается. Указанные испытания были включены только для информации относительно поглощения воды и влияния на вязкость после применения в носовой полости.

Критической стадией при подготовке ГПЦ является обеспечение, по меньшей мере, 24 часов сольватирования для получения прозрачного раствора.

Согласно поставленным для испытаний целям пропорции в составах были также реализованы с использованием альтернативных сортов и источников материалов и перечислены в таблице составов.

Для оценки влияния, которое оказывает изменение способа получения (такого как реакция повышения вязкости при добавлении сорастворителей), проводят испытания с целью изучения влияния связывания с ДМИ или Транскутолом Р. Были начаты испытания по диспергированию SiO_2 (в том же количестве, что и для смеси с касторовым маслом) только в ДМИ, а также только в Транскутоле Р. Смесь с ДМИ давала вязкую смесь, в то время как смесь с Транскутолом Р была очень жидкой.

Чтобы исследовать растворимость указанных полимеров были начаты аналогичные испытания с применением индивидуальных сорастворителей, а также активного вещества для потенциального снижения количества Транскутола Р. Заметных различий растворимости при применении смеси растворителей или индивидуальных растворителей при дозировке 4% не обнаружено. Однако при смешивании ПВП и ГПЦ отдельно с ДМИ наблюдали разделение двух указанных материалов при хранении в течение ночи (не очевидное при смешивании со смесью сорастворителей).

Для устранения слипаемости дисперсии при добавлении смеси активного вещества/полимера из состава удаляли ГПЦ и использовали только ПВП (индивидуальные сорта K17-K29/32-K90, не смеси). Этот этап привел к получению различных степеней вязкости в зависимости от использованного сорта.

В материал включали также Лабрафил М 1944 CS, вносили в описание партий и отбирали для испытания в ячейке Франца.

Примечания:

Ниже приведены краткие описания различных пробных партий с дозировкой 4%, а также 8%.

Экспериментальные партии обеих дозировок выбраны для испытания в ячейке Франца. Выбранные партии идентифицируют.

В испытаниях будет проведен мониторинг всех пробных партий для определения физических признаков рекристаллизации и изменения внешнего вида (разделение), а также изменения вязкости. Полученные при испытаниях значения вязкости будут зарегистрированы и обновлены.

В ожидании результатов эксперимента с применением ячеек Франца может быть проведена оптимизация состава и способа получения. Это имеет большое значение, так как в испытания была включена оценка влияния на вязкость не всех технологических параметров (необходимо включить данные аналитического теста и данные о стабильности).

Результаты определения вязкости с применением вискозиметра Brookfield модели DV-II+ со шпинделем №6 при 50 об/мин в течение 30 секунд действительно указывают на повышение вязкости с течением времени тестирования в образцах, полученных с использованием более высоковязкого сорта ГПЦ. Этот факт можно объяснить тем, что слипаемость указанного геля приводит к налипанию на вал и диск шпинделя с образованием сгустка (полученные значения вязкости не являются истинными). Нерасфасованный готовый гель, полученный в нескольких испытаниях, не является тиксотропным. Также в нескольких испытаниях проверена вязкость при 37 °C.

В нескольких испытаниях испытан новый способ от Haupt с использованием шпинделя 4 при 6 об/мин.

В нескольких приложенных таблицах приведены №№ исследований для гелей с активным веществом, предварительных смесей и плацебо.

Обсуждение и рекомендации для повторных испытаний обеих дозировок

Несмотря на то, что «оптимизация вязкости» не являлась первичной целью испытаний, определенно прилагались усилия для исследования причин низкой вязкости, учитывая, что в составе присутствует значительный процент SiO₂. При перекрестной проверке сравнение с альтернативным источником SiO₂ не выявляет значительных отличий, как и при различных пропорциях соразтворителей; возможность коррекции ограничена, так как для растворения тестостерона необходим определенный процент. Замена сорта ПВП влияла на вязкость при использовании в дисперсии активного вещества, но не при добавлении к остальной смеси. При замене сортов ГПЦ (использовали альтернативный источник тонкодисперсного материала) наблюдали влияние на готовый гель, однако при более высокой молекулярной массе ГПЦ наблюдали

слипаемость и волокнистость готового геля. При испытании вязкости через несколько недель обнаружено разделение геля с формированием вязкого осадка на дне контейнера.

Поскольку было показано, что SiO_2 удерживает тестостерон, вариант добавления большего количества для повышения вязкости был неприемлем и задача состояла в снижении используемого %, в частности, для TBS1A с 4% дозировкой, для которого был обнаружен значительно более высокий процент удерживания тестостерона по сравнению с 8% TBS1A. Задача состояла в получении для 8% дозировки, по меньшей мере, такого же отношения SiO_2 к тестостерону, что и в 4% дозировке (поэтому стремились снизить количество до 3%). С учетом проведенных испытаний и обнаруженного влияния на вязкость изменений, вносимых в способ и состав, существует определенная возможность понизить содержание SiO_2 для 4% дозировки, в том числе с применением ПВП в указанном составе, воспользовавшись модификацией способа получения для 8% дозировки.

Вышеизложенное основано исключительно на данных о вязкости; однако влияние изменений состава на снижение начальной скорости всасывания *in vivo* можно оценить только на основании данных, полученных для пробных партий, использованных для аналитического теста с применением ячеек Франца. Указанные результаты будут рассмотрены и оценены с возможными рекомендациями для получения следующих пробных партий либо с повторением предыдущих, либо исходя из DOE (дизайна экспериментов).

В приложенных Таблицах вязкости приведены даты получения и результаты последних испытаний (для облегчения выбора пробных партий для ячейки Франца). В столбце «Примечания» приведены исходные данные или приведена ссылка на описание способа получения пробной партии.

Дальнейшая оценка альтернативных источников материала рекомендуется после утверждения первичного состава и способа получения для каждой дозировки.

Состав/композиция TBS1A – 4%

Таблица 1А (см. составы в Примерах выше и в т.ч. Пример 10)

№ испытания	Активное вещество %	Касторовое масло %	Лабрафил %	ПВП сорт %	ДМИ %	Транскут ол Р %	ГПЦ Nisso %	$\text{SiO}_2\%C =$ КабосилА = Аэросил200
RD11037	4	52	000000	K17=3S630 =2	25	10	0000000	C=4
RD11038	4	57	000000	K17=3S630 =2	20	10	0000000	C=4
RD11039	4	29	29	K17=3S630 =2	20	10	0000000	C=3

RD11040	4	57	0000000	0000000	25	106+4	00000000	C=4
RD11041	4	53	0000000	K17=3S630 =2	25	10 6+4	0000000	C=3
RD11042	4	29	29	00000000	25	106+4 (раздели ть)	000000	C=3
RD11050	4	66,7	000000	K17=3	2420+4	0000000	N-H=0,3	A=2
RD11050 A	4	66,7	000000	K17= 3	2420+4	0000000	N-H=0,3	1% дополнительно к готовому 11050
RD11051	4	66,7	000000	K30=3	2420+4	0000000	N-M=0,3	A=2
RD11051 A	4	66,7	000000	K30=3	2420+4	0000000	N-M=0,3	1% дополнительно к готовому 11051
RD11053	4	61,7	000000	K17=3	2216 +6	64+2	N-H=0,3	A=3
RD11054	4	61,4	000000	K30=3	2316 +7	54+1	N-M=0,6	A=3
RD11055	4	62,0	000000	K90=3	2316 +7	54+1	0000000	C=3
RD11056	4	62,0	000000	K90=3	2820+8	00000	0000000	C=3
RD11059	4	75,0	000000	K30=2,5	1410+4	2	0000000	C=2,5
RD11060	4	71,5	000000	K30=2,0	189+9	1	00000000	C= 3,5
RD11061	4	71,0	2	K17=2	16	2	0000000	C=3
RD11062	4	62.35	0000000	K17=1,5K3 0=1,0	226+16	62+4	N-H=0,15	A=3
RD11063	4	70,5	0000000	K17=1,5K3 0=1,5	186+12	00000000	N-H=0,2	A=4
RD11064	Перенести из RD11062	Добавить 0,3% H ₂ O	Вязкость повышает ся				Состав содержит ГПЦ	
RD11065	Перенести из RD11063	Добавить 0,3% H ₂ O	Вязкость повышает ся				Состав содержит ГПЦ	
RD11066	Перенести из RD11041	Добавить 0,3% H ₂ O	Вязкость не повышает ся				БЕЗ ГПЦ	
RD11070	Перенести из RD11037	Добавить 0,3% H ₂ O	Вязкость не повышает ся				БЕЗ ГПЦ	
RD11071	Перенести из RD11042	Добавить 0,3% H ₂ O	Вязкость не повышает ся				БЕЗ ГПЦ	

RD11072	Перенести из RD11040	Добавить 0,3% H ₂ O	Вязкость не повышается				БЕЗ ГПЦ	
RD11073	4	70,5	000000	0000000	1610 +6 (3)	6 (3)	N-M=0,5 (0,25)	A=3
RD11074	Перенести из RD11073	Добавить 0,3% H ₂ O					Перенести из RD11040	Добавить 0,3% H ₂ O
RD11075(основа)	4	68,0	000000	K30 =1,0	166 +10	0000000	См. ГПЦ премиксы	A=3
RD11076	На основе RD11075	-	-	-	-	-	Добавление RD11067	-
RD11077	На основе RD11075	-	-	-	-	-	Добавление RD11068	-
RD11078	На основе RD11075	-	-	-	-	-	Добавление RD11069	-
RD11079	Перенести из RD11076	Добавить 0,3% H ₂ O	-	-	-	-	Состав содержит ГПЦ	-
RD11080	Перенести из RD11077	Добавить 0,3% H ₂ O	-	-	-	-	Состав содержит ГПЦ	-
RD11081	Перенести из RD11078	Добавить 0,3% H ₂ O	-	-	-	-	Состав содержит ГПЦ	-
RD11082	4	81,0	000000	0000000	10 См. RD11073 (3)	См. RD11073 (3)	См. RD11073 (0,25)	00000000
RD11085	4	70,7	000000	0000000	1610+6	6	N-L=0,2N-M=0,3	A= 2,8
RD11086	4 Добавить 0,3% H ₂ O	70,7	000000	0000000	1610+6	6	N-L=0,2N-M=0,3	A= 2,8

Партия № RD11037

Повторное приготовление партий ИЛС (4%) без ГПЦ, K17 и S630 растворяли в смеси ДМИ/Транскутола с последующим добавлением активного вещества. Прозрачный раствор. Касторовое масло предварительно подогревают и добавляют в вышеуказанную

активную смесь. Наблюдается прозрачный раствор. Затем добавляют Кабосил при перемешивании с небольшим усилием сдвига. Вязкость во время получения составляла 500 сП, при последующем испытании через 48 часов повышалась до 620 сП.

Наблюдали более низкую начальную вязкость из-за отсутствия ГПЦ (следует отметить, что вязкость 4% ИЛС составляла приблизительно 1500 сП).

Партия № RD11038

Изменение порядка добавления при использовании того же состава с уменьшением содержания ДМИ/Транскутола и скорректированным содержанием касторового масла. Кабосил вводили в касторовое масло, получая прозрачный вязкий раствор. Активную смесь готовили, как описано для партии RD11037.

Вязкость смеси касторового масла/Кабосила изменялась до 1180 сП (ожидалась более высокая вязкость на основании добавления соразтворителей при испытаниях плацебо). Потенциальное влияние ПВП и активного вещества на смесь растворителей.

Партия № RD11039

Партия получена путем повторения процесса приготовления плацебо-смеси, также содержит Лабрафил в касторовом масле плюс Кабосил (для повышения эластичности). Наблюдался тот же результат: понижение вязкости при добавлении активной смеси.

Партия № RD11040

Партия получена путем повторения процесса приготовления плацебо-смеси с добавлением в смесь касторовое масло/Кабосил части смеси соразтворителей ДМИ/Транскутола Р. Вязкость указанной смеси масел повышалась. Готовили активную смесь с остальными соразтворителями без ПВП и добавляли к смеси масел. Конечная вязкость нерасфасованного готового геля составляла 10400 сП. Возможно применение для испытаний в ячейке Франца.

Партия № RD11041

Процесс приготовления повторяли в соответствии с процессом для RD11040 с включением ПВП K17 и S630 в активную смесь; вязкость снижалась до 500 сП (повышение до 1500 сП через 3 недели). Явно выраженное влияние ПВП на понижение вязкости при применении K17 и S630.

Партия № RD11042

Повтор испытания с добавлением касторового масла/Лабрафила в соответствии с испытанием для RD11037 и сниженным количеством Кабосила, со смесью активного вещества и соразтворителей, но без ПВП. Вязкость составляла 1750 сП

Следующие испытания предназначались для определения влияния более высокосортного ПВП, а также альтернативного источника ГПЦ (2 сорта). Готовили

предварительные смеси согласно Таблице 3, уделяя особое внимание смесям без Лабрафила, с применением природного касторового масла и Аэросила 200.

Партия № RD11050

Готовили дисперсию (предварительная смесь I) касторового масла и Аэросила 200, вязкость повышали добавлением части ДМИ (4%). Для приготовления активной смеси использовали предварительную смесь, как описано для партии RD11047A (ПВП К17-3%), но только в ДМИ, добавляли 0,3% ГПЦ Nisso H с последующим внесением активного вещества. Активную смесь добавляли к предварительной смеси I.

Партия № RD11050A

Состав в основном идентичен RD11050, за исключением добавления к пробе дополнительно 1% Аэросила 200.

Партия № RD11051

Готовили дисперсию (предварительная смесь I) касторового масла и Аэросила 200, вязкость повышали добавлением части ДМИ (4%). Для приготовления активной смеси использовали предварительную смесь, как описано для партии RD11047B (ПВП К30-3%), но только в ДМИ, добавляли 0,3% ГПЦ Nisso M с последующим внесением активного вещества. Активную смесь добавляли к указанной предварительной смеси I.

Партия № RD11051A

Состав в основном идентичен RD11051, за исключением добавления к пробе дополнительно 1% Аэросила 200.

Партия № RD11053

Готовили дисперсию (предварительная смесь I) касторового масла и Аэросила 200, вязкость повышали добавлением части ДМИ и Транскутола Р. Для приготовления активной смеси использовали предварительную смесь, как описано для партии RD11048A (ПВП К17-3%), добавляли 0,3% ГПЦ Nisso H с последующим внесением активного вещества. Активную смесь добавляли к указанной предварительной смеси I.

Партия № RD11054

Готовили дисперсию (предварительная смесь I) касторового масла и Аэросила 200, вязкость повышали добавлением части ДМИ и Транскутола Р. Для приготовления активной смеси использовали предварительную смесь, как описано для партии RD11048B (ПВП К30-3%), добавляли 0,3% ГПЦ Nisso H с последующим внесением активного вещества. Активную смесь добавляли к указанной предварительной смеси I.

Партия № RD11055

Готовили дисперсию (предварительная смесь I) касторового масла и Аэросила 200, вязкость повышали добавлением части ДМИ и Транскутола Р. Для приготовления

активной смеси использовали предварительную смесь, как описано для партии RD11048C (ПВП К90-3%). ГПЦ не добавляли. Активную смесь добавляли к указанной предварительной смеси I.

Партия № RD11056

Готовили дисперсию (предварительная смесь I) касторового масла и Аэросила 200 и повышали вязкость добавлением части ДМИ. Для приготовления активной смеси использовали предварительную смесь, как описано для партии RD11047C (ПВП К90-3%). ГПЦ не добавляли. Активную смесь добавляли к указанной предварительной смеси I.

Партия № RD11059

Готовили смесь касторового масла и Кабосила (2,5%). Активное вещество растворяли в ДМИ и Транскутоле Р. Получали белесую смесь. При добавлении указанной смеси в предварительную смесь касторового масла просветления смеси не происходило. Готовили раствор ПВП (К30) с ДМИ, добавляли к указанной смеси, внешних изменений не наблюдалось, однако вязкость снижалась.

Следует отметить, что при добавлении к смеси 0,1% ГПЦ внешний вид не меняется, но незначительно повышается вязкость. Испытанию не присваивался номер партии для отчетности.

Партия № RD11060

Готовили касторовое масло с добавлением 3,5% Кабосила, затем добавляли смесь ДМИ/Транскутола Р для загущения. Дисперсию активного вещества получали в ПВП (К30) с ДМИ в качестве сорастворителя (без ГПЦ).

Партия № RD11061

Готовили касторовое масло с добавлением 3% Кабосила, затем добавляли Лабрафил (2%) для загущения. Дисперсию активного вещества получали в смеси ДМИ, содержащей ПВП К17 (2%). Полученная смесь имела низкую вязкость, однако может рассматриваться как подходящая для тестирования в ячейке Франца.

Партия № RD11062

Природное касторовое масло смешивали с Аэросилом 200 (3%) и добавляли смесь ДМИ/Транскутола Р (6+2) для загущения. Смесь ПВП К17 и К30 растворяли в ДМИ/Транскутоле Р, затем добавляли ГПЦ Н и сольватировали в течение 4 дней. Смесь повторно нагревали перед добавлением активного вещества. Предварительную смесь касторового масла нагревали перед добавлением дисперсии активного вещества. Рекомендована для тестирования в ячейке Франца.

Партия № RD11063

Природное касторовое масло смешивали с Аэросилом 200 (4%) и добавляли ДМИ (6%), что давало высоковязкую смесь. Смесь ПВП К17 и L29/32 растворяли в ДМИ, плюс ГПЦ Nisso H (0,2). После отстаивания в течение ночи отмечено разделение смеси, потребовалось повторное смешивание. К указанной высоковязкой предварительной смеси касторового масла добавляли активное вещество. Подходит для повторного тестирования с модификациями состава.

Потенциально подходит для тестирования в ячейке Франца или для применения RD11065.

Партия № RD11064

Добавление 0,3% к части партии RD11062.

Партия № RD11065

Добавление 0,3% к части партии RD11063.

Партия № RD11066

Добавление 0,3% к части партии RD11041.

Партия № RD11070

Добавление 0,3% к части партии RD11037.

Партия № RD11071

Добавление 0,3% к части партии RD11042.

Партия № RD11072

Добавление 0,3% к части партии RD11040.

Партия № RD11073

Готовили предварительную смесь касторового масла/Аэросила 200. Растворяли в ДМИ (6%) без ПВП, тестостерона, и добавляли в предварительную смесь касторового масла. Полученная вязкость – 6300 сП. В смеси Транскутола Р и ДМИ диспергировали ГПЦ М (использовали только 0,25% сост.) и добавляли в основную смесь. Предложена для тестирования в ячейке Франца.

Партия № RD11074

Добавление 0,3% к части партии RD11072.

Партия № RD11075

Готовили основную смесь для получения 3×500 г конечных проб, которая состояла из касторового масла (68%), Аэросила 200 (3%) и ДМИ (6%). К указанной смеси добавляли ПВП К29-32 (1%) в ДМИ (10) и активное вещество. Нерасфасованный продукт разделяли на 3 части для получения конечных продуктов в 3-х испытаниях с разными смесями и сортами ГПЦ Nisso в Транскутоле (№ партий RD11067/68/69).

Партия № RD11076

Использовали нерасфасованный продукт RD11075 и добавляли смесь ГПЦ RD11067 (Транскутол Р с Nisso H (0,15%)).

Партия № RD11077

Использовали нерасфасованный продукт RD11075 и добавляли смесь ГПЦ RD11068 (Транскутол Р с Nisso H (0,2%)).

Партия № RD11078

Использовали нерасфасованный продукт RD11075 и добавляли смесь ГПЦ RD11069 (Транскутол Р с Nisso H (0,1) и М (0,1)).

Партия № RD11079

Добавление 0,3% к части партии RD11076.

Партия №RD11080

Добавление 0,3% к части партии RD11077.

Партия №RD11081

Добавление 0,3% к части партии RD11078.

Партия №RD11082

Не удалось получить в ходе испытания партию без применения SiO₂.

Партия №RD11085

Готовили предварительную смесь касторового масла с добавлением 2,5% Аэросила 200, затем добавляли смесь ДМИ (10) и тестостерона. Вязкость составила 3,100 сП. Затем добавляли ГПЦ Nisso L (0,2%) и Nisso M (0,3%), смешанные с ДМИ и Транскутолом с добавлением 0,3% Аэросила 200 для снижения слипаемости. Добавляли материал к основной смеси без какой-либо волокнистости и получали вязкость 4800 сП в день приготовления и 4900 сП через 3 недели. Партия предложена для испытаний в ячейке Франца.

Партия №RD11086

Добавление 0,3% к части партии RD11085.

Таблица 2. Дозировка TBS1A 4%

Значения вязкости при применении шпинделя 6, 20 об/мин, повторное испытание, сокращ. для ячейки Франца: ЯФ

Номер партии	Дата производства партии	Дата тестирования и значения	Примечания
RD11037	15.07.11 г.	04.10.11 г. 940 сП	Прозрачный раствор, предыдущие результаты в июле – 620 сП, в повторном тесте 15.09.11 900 сП

RD11038	15.07.11 г.	04.10.11 г. 1800 сП	Прозрачный раствор, в исходном тесте 1180 сП, в повторном тесте 15.09.11 1660 сП
RD11039	20.07.11 г.	04.10.11 г. 1380 сП	Прозрачный раствор, предыдущие результаты в июле – 980сП, в повторном тесте 15.09.11 1300 сП
RD11040	20.07.11 г.	04.10.11 г. 11 040 сП	Прозрачный гель, предыдущие результаты в июле – 10 400 сП; повторный тест 15.09.11 показал 10 140 сП
RD11041	21.07.11 г.	04.10.11 г. 1420 сП	Прозрачный раствор, предыдущие результаты в июле – 500 сП; повторный тест 15.09.11 показал 1500 сП
RD11042	21.07.11 г.	04.10.11 г. 1430 сП	Прозрачный раствор, тест 15.09.11 показал 1720 сП
RD11050	09.08.11 г.	04.10.11 г. Тест недействителен	Исходное прим.: липкая смесь, результат 15.09.11 – 2460 Пробная партия не подходит для ЯФ Бедная смесь, ГПЦ оседает на дне в виде сгустка
RD11050A	09.08.11 г.	04.10.11 г. Тест недействителен	Исходное прим.: липкая смесь, результат 15.09.11 – 3000 сП (повышается на протяжении теста от 2400) Не использовать экспериментальную партию для ЯФ Бедная смесь, ГПЦ осаждается на дне в виде сгустка
RD11051	09.08.11 г.	04.10.11 г. 2100 сП▲	Прозрачный, результат 15.09.11 – 1940 сП Примечания: значения вязкости повышаются на протяжении 30-сек теста

RD11051A	09.08.11 г.	04.10.11 г. 2540 сП ▲	Прозрачный, результат 15.09.11 – 2560 сП Примечания: значения вязкости повышаются на протяжении 30-сек теста
RD11053	10.08.11 г.	04.10.11 г. 4500 сП ▲	Прозрачный, но липкий, с воздушными пузырями, результат 15.09.11 – 4060 сП Примечания: значения вязкости повышаются на протяжении 30-сек теста
RD11054	10.08.11 г.	04.10.11 г. 14 000 сП ▲	Тест 15.09.11 – глобулы ГПЦ, 15 000 ▲П Не использовать экспериментальную партию для ЯФ, Примечания: значения вязкости повышаются на протяжении 30-сек теста налипание ГПЦ на шпиндель
RD11055	10.08.11 г.	04.10.11 г. EEEEEE	15.09.11, EEEEEЕ Не использовать экспериментальную партию для ЯФ Примечание: сообщение об ошибке указывает на превышение ограничения прибора, составляющего 20000 при текущих настройках
RD11056	10.08.11 г.	04.10.11 г. EEEEEE	15.09.11, EEEEEЕ Не использовать экспериментальную партию для ЯФ Примечание: сообщение об ошибке указывает на превышение ограничения прибора, составляющего 20000 при текущих настройках
RD11059	22.08.11 г.	04.10.11 г. Тест недействителен	Не использовать экспериментальную партию для ЯФ Отделение ГПЦ (?) налипание ГПЦ на

			шпиндель
RD11060	23.08.11 г.	05.10.11 г. 3540 сП	Однородная текстура
RD11061	23.08.11 г.	05.10.11 г. 960 сП	Однородная текстура
RD11062	24.08.11 г.	05.10.11 г. 3200 сП	Исходная вязкость 2400 сП
RD11063	24.08.11 г.	05.10.11 г. 3460 сП	Исходная вязкость 1600 сП
RD11064	31.08.11 г.	05.10.11 г. 6440 сП	Исходная вязкость 5800 сП Прозрачный, густой
RD11065	31.08.11 г.	05.10.11 г. 12 500 сП	Добавление .3% H ₂ O к RD11063 31.09.11 давало 9100 сП Воздушные пузыри
RD11066	31.08.11 г.	05.10.11 г. 2600 сП	Добавление .3% H ₂ O к RD11041 31.09.11 давало 1500 сП Прозрачный, густой
RD11070	31.08.11 г.	05.10.11 г. 1540 сП	Добавление 3% H ₂ O к RD110370 31.09.11 давало 720 сП Жидкий и прозрачный
RD11071	31.08.11 г.	05.10.11 г. 1820 сП	Добавление 3% H ₂ O к RD11042 31.09.11 давало 1,760 сП Жидкий и прозрачный
RD11072	31.08.11 г.	05.10.11 г. 7920 сП	Добавление 3% H ₂ O к RD11040 давало 7920 сП Прозрачный и густой, вязкость не изменяется
RD11073	07.09.11 г.	05.10.11 г. 9980 сП	Начат в сентябре с вязкостью 5500 сП
RD11074	07.09.11 г.	05.10.11 г. 10 100 сП	Добавление 0,3% H ₂ O к RD11073 повышало вязкость до 7200 сП.
RD11076	06.09.11 г.	05.10.11 г. 1700 сП	Прозрачный, однако отмечено разделение нерасфасованного продукта

RD11077	06.09.11 г.	05.10.11 г. 1600 сП	Прозрачный
RD11078	06.09.11 г.	05.10.11 г. 2700 сП	Прозрачный и жидкий
RD11079	06.09.11 г.	05.10.11 г. 3500 сП	Добавляли 0,3% H ₂ O к RD11076 Прозрачный, жидкий
RD11080	06.09.11 г.	05.10.11 г. 3900 сП	Добавляли 0,3% H ₂ O к RD11077 Прозрачный, жидкий
RD11081	06.09.11 г.	05.10.11 г. 2600 сП	Добавляли 0,3% H ₂ O к RD11078 Прозрачный, жидкий
RD11085	14.09.11 г.	05.10.11 г. 4900 сП	Исходный тест – 4800 сП Густой и прозрачный
RD11086	20.09.11 г.	05.10.11 г. 5180 сП	Добавление 0,3% H ₂ O к RD11085=5200 сП исходная Густой и прозрачный гель

Состав/композиция TBS1A 8%

Таблица 3

№ исследования	Активное вещество в микронизированной форме %	Касторовое масло %	Лабрафил %	ПВП сорт %	ДМИ %	ТранскутолР %	ГПЦ Nisso %	SiO ₂ %C =Кабосил А =Аэросил 200
RD11087	8	55,9	0000000	0000000	2720 +7	6	N- L=0,2 N- M=0,3	A=2,6
RD11088	8	То же кол-во	0000000	0000000	То же кол-во	То же кол-во	То же кол-во	То же кол-во плюс (0,3% H ₂ O)
RD11089	8	46,5	0000000	K17=3S63 0=2	25	10	N- M=0,5	C=5
RD11089A	8	То же кол-во	0000000	То же кол-во	То же кол-во	То же кол-во	То же кол-во	То же кол-во плюс (0,3% H ₂ O)

RD11090	8	39,0	000000 0	K17=5,0	32	12	N- H=0,3 N- M=0,2	C=3,5
RD11100	8	То же кол-во	000000 0	То же кол- во	То же кол- во	То же кол-во	То же кол-во	Добавлен не C=2% до общих 5,5%
RD11101	8	46,1	000000 0	K17=5,0	25	10	N- L=0,4 N- M=0,4	C=5,1
RD11102	8	46,1	000000 0	K17=5,0	25	10	N- L=0,4 N- M=0,4	C=5,1, плюс добавлени е 1% до общей величины 6,1%
RD11103	8	46,1	000000 0	K17=5,0	25	10	N- L=0,4 N- M=0,4	C=5,1, плюс добавлени е 0,3% воды
RD11104	8	42,2	4,0	K17=5,0	25	10	N- L=0,4 N- M=0,4	A=5,0
RD11105	8	То же кол-во	То же кол-во	То же кол- во	То же кол- во	То же кол-во	То же кол-во	A=5,0 добавлени е 0,5%, всего 5,5%

Краткое описание испытаний пробных партий с активным веществом:

Партия № RD11087

Испытание начинали без ПВП для определения влияния на растворимость тестостерона. Использование дисперсии активного вещества в% ДМИ не обеспечивало получения прозрачного раствора, и при добавлении к смеси касторового масла/SiO₂ просветление не происходило. Даже сорастворители, присутствующие в смеси ГПЦ, не

обеспечивали получения прозрачного нерасфасованного геля. К смеси HPV добавляли 0,1% SiO₂ для снижения волокнистости и слипаемости.

Вязкость составляет 4400 сП.

Данная пробная партия, тем не менее, была отобрана для тестирования с применением ячейки Франца для определения скорости диффузии без ПВП.

Партия № RD11088

К части партии RD11087 добавляли 0,3% воды для определения влияния на вязкость. Как и в испытаниях с 4% при смешивании с SiO₂ в ГПЦ не наблюдается повышения вязкости нерасфасованного продукта. Данная пробная партия не была сочтена подходящей для испытания в ячейке Франца.

Партия № RD11089

Для данного испытания использовали количественный состав, идентичный 8% клиническому продукту ИЛС, но полученный с применением альтернативного источника ГПЦ (исходный источник ГПЦ – Клуцел HF). Также незначительно изменен способ приготовления, ПВП растворяли только в ДМИ и добавляли активное вещество. Готовили ГПЦ в Транскутоле и добавляли к основному нерасфасованному продукту по отдельности.

При добавлении смеси активного вещества с сорастворителем в касторовое масло получали прозрачный раствор; значительной волокнистости при добавлении ГПЦ после добавления SiO₂ не наблюдалось.

Вязкость геля в день приготовления составляла 1800 сП, при повторном тесте через 24 часа – 3700, и через 48 часов – до 4300. При повторном испытании от 3 октября (см. таблицу) зарегистрировано значение 4500 сП.

Данная пробная партия была отобрана для испытания в ячейке Франца.

Партия № RD11089A

К части партии RD11089 добавляли 0,3% воды для определения влияния на вязкость.

Изменение вязкости с течением времени аналогично наблюдаемому в предыдущем испытании, в день получения – 2700 сП, при повторном тесте через 24 часа – 3920 сП и до 4600 сП через 48 часов. При повторном испытании от 3 октября (см. таблицу) зарегистрировано 5040 сП.

Партия отобрана для исследования влияния воды.

Партия № RD11090

Использовали более высокий процент ДМИ и Транскутола для разделения при приготовлении разных предварительных смесей, аналогично для SiO₂ для добавления ГПЦ. Готовили предварительную смесь касторового масла и SiO₂, однако за счет более

низких значений соотношения указанных двух вспомогательных веществ смесь становилась довольно густой и загустевала еще больше при добавлении части ДМИ.

Испытание было доведено до конца, итоговая вязкость низкая, в день приготовления – 900 сП, при тестировании 03 октября – 1260 сП. Влияние более низкого уровня SiO_2 при испытании сочтено доказанным, однако с учетом дальнейшего процесса (см. RD11100) не подходит для испытания в ячейке Франца.

Партия № RD11100

К части описанной выше пробной партии RD11090 добавляли дополнительно 2% SiO_2 (всего 5,5%) для исследования влияния на вязкость. Вязкость повышалась до 1900 сП в день приготовления, при повторном испытании от 3 октября (см. таблицу) получено значение 3060 сП.

Партия № RD11101

Чтобы потенциально уменьшить влияние ПВП, необходимого для растворения активного вещества при добавлении к смеси касторового масла/ SiO_2 , к смеси ДМИ-ПВП-Тестостерон добавляли 2% SiO_2 , получая вязкую смесь. После добавления указанной смеси к дисперсии касторового масла, содержащей 1% SiO_2 , поддерживали температуру вязкой смеси 50% (при охлаждении происходит дальнейшее загустевание). Вязкость дополнительно повышается при добавлении смеси ГПЦ и остального количества SiO_2 .

Вязкость после охлаждения геля до 21°C составляла 3800 сП. (следует отметить, что необходимо повторное испытание через определенное время; партия получена 3 октября).

Данная пробная партия отобрана для испытания в ячейке Франца.

Партия № RD11102

С учетом целевой вязкости 5000 сП при разработке TBS1A, описанная выше партия RD11101 лучше всего подходит для оценки влияния добавления большего количества SiO_2 , соответственно, к части указанной партии добавляли дополнительно 1% SiO_2 . Значение 6% выбрано, исходя из необходимости получения соотношения активного вещества и SiO_2 , которое идентично целевому содержанию 3% SiO_2 для 4% дозировки.

Вязкость повышается до 8000 сП; данная партия была выбрана для испытания в ячейке Франца, чтобы определить влияние вязкости на скорость диффузии по сравнению с партией RD11101, имеющей такой же состав, за исключением добавления 1% SiO_2 , может потребоваться пересмотр на основании результатов анализа.

Партия № RD11103

Добавление воды для оценки влияния на вязкость; партия сочтена непригодной для повторного испытания (см. результаты в таблице вязкостей, повышение по сравнению с RD11101 от 3800 до 4500 сП).

Партия №RD11104

Данную пробную партию включают для оценки влияния добавления Лабрафила. Лабрафил добавляли в касторовое масло, смешанное с 1% SiO₂. Как и ранее, добавление Лабрафила в касторовое масло, содержащее SiO₂, увеличивало вязкость. Все другие смеси готовили и добавляли, как описано для пробной партии RD11101, с добавлением 2% SiO₂ для приготовления готовой смеси. Указанная смесь содержит больший процент воздушных пузырей, что нормально для составов с Лабрафилом.

Получена вязкость 3300 сП, будут проведены повторные испытания в различные моменты времени.

Партия отобрана для испытания в ячейке Франца.

Партия №RD11105

К RD11104 дополнительно добавляли 0,5% SiO₂ (% скорректирован, чтобы избежать значительного увеличения, наблюдаемого для RD11102).

Вязкость повысилась от 3300 до 4100 сП.

Партия не была отобрана для испытания в ячейке Франца.

Примечания: проводят испытания плацебо, чтобы определить, как влияет на вязкость применение 2-х различных источников касторового масла и SiO₂. Указанные испытания также должны дать ответы на потенциальные вопросы, связанные с TBS1 и TBS2.

Таблица 4. Дозировка TBS1A 8%

Значения вязкости при применении шпинделя №6, 20 об/мин, Ячейка Франца=ЯФ

Номер партии	Дата получения пробной партии	Дата тестирования и значения	Примечания
RD11087	20.09.11 г.	Окт. 03/11 4400 сП	Без ПВП, раствор непрозрачный, 2,6% SiO ₂ ; Отобрана для испытания в ячейке Франца
RD11088	20.09.11 г.	Окт. 03/11 4040 сП	Добавление 0,3% H ₂ O к RD11087
RD11089	Сент.25/11	Окт. 03/11 4500 сП	На основе исходного ИЛС, изменение источника ГПЦ и внесение незначительных изменений в способ получения; Отобрана для испытания в ячейке

			Франца
RD11089A	Сент.25/11	Окт. 03/11 5040 сП	Соответствует RD11089, плюс 0,3% H ₂ O; Отобрана для испытания в ячейке Франца
RD11090	Сент.26/11	Окт. 03/11 1260 сП	3,5% SiO ₂ Возможно использование для ЯФ
RD11091	Сент.26/11	Окт. 03/11	Добавление 0,3% H ₂ O к RD11090
RD11100	Сент.26/11	Окт. 03/11 3060 сП	Добавление SiO ₂ к RD11090 до достижения 5% содержания
RD11101	Окт. 03/11	04.10.11 г. 3800 сП	5% SiO ₂ Отобрана для испытания в ячейке Франца
RD11102	04.10.11 г.	04.10.11 г. 8000 сП	6% SiO ₂ Отобрана для испытания в ячейке Франца
RD11103	04.10.11 г.	04.10.11 г. 4500 сП	0,3% с 5% SiO ₂
RD11104	04.10.11 г.	05.10.11 г. 3300 сП	Включает 4% Лабрафила, тот же полимерный состав, что в RD11101 (воздушные пузыри); Отобрана для испытания в ячейке Франца
RD11105	05.10.11 г.	05.10.11 г. 4100 сП	Добавление дополнительно 0,5% SiO ₂ к RD11104

Испытания предварительной смеси RD (использовали для добавления в активные пробные партии)

Таблица 5

№ испытания/ исследование по данным наблюдений	Оценка	Композиция	Результаты /примечания	Исп. в испытании RD №
EV001A (с. 41)	Растворение ГПЦ Nisso сорт М	ДМИ – 100 г Транскутол Р 50 г Nisso ГПЦ М – 2,5 г	Маловязкий сорт; Выдерживали для гидратирования 72 ч;	Не передавали для применения в

			Подходящая вязкость для дальнейшего добавления	испытаниях RD
EV001B (с. 41)	Растворение ГПЦ Nisso сорт Н	ДМИ – 100 г Транскутол Р 50 г Nisso ГПЦ Н – 2,5 г	Высоковязкий сорт; Выдерживали для гидратирования 72 ч; Вязкость слишком высокая	Не передавали для применения в испытаниях RD
EV002A (с. 41)	Диспергирование Кабосила в ДМИ (цель – исследование влияния на вязкость в готовом геле)	ДМИ – 125 г Кабосил 10 г Отношение соответствует Касторовому маслу/Кабосилу	Получена прозрачная вязкая дисперсия	Не передавали для применения в испытаниях RD
EV002B (с. 41)	Диспергирование Кабосила в Транскутоле Р (цель – исследование влияния на вязкость в готовом геле)	Транскутол Р 250 г Кабосил 20 г Отношение соответствует Касторовому маслу/Кабосилу	Повышение вязкости не достигнуто; Белесый раствор	Не передавали для применения в испытаниях RD
RD11047 A	Добавление ПВП К17 только в ДМИ.	ДМИ – 100 г ПВП К17 15 г Отношение соответствует 3% ПВП для конечного состава нерасфасованного готового геля	Подходит для повторного смешивания с ГПЦ Н и активным веществом. Примечания: использован более высоковязкий сорт ГПЦ и сорт ПВП с более низкой вязкостью	Исп. в RD испытании для добавления ГПЦ-Н и активного вещества (см. RD1150 и RD1150A)
RD11047B	Добавление ПВП К29/32 только в ДМИ.	ДМИ – 100 г ПВП К29/32 15 г Отношение представляет собой 3% ПВП для конечного состава нерасфасованного готового геля	Подходит для повторного смешивания с ГПЦ М и активным веществом. Примечания: использован сорт ГПЦ с меньшей вязкостью и сорт ПВП с более высокой вязкостью	Исп. в RD испытание для добавления ГПЦ-М и активного вещества (см. RD1151 и RD1151A)
RD11047C	Добавление ПВП К90	ДМИ – 100 г ПВП К90 15 г	Не подходит для добавления какого-либо сорта ГПЦ,	Исп. в RD испытании без

	только в ДМИ.	Отношение представляет собой 3% ПВП для конечного состава нерасфасованного готового геля	однако подходит для добавления части активного вещества.	добавления ГПЦ RD11056
RD11048 A	Добавление ПВП К17 в ДМИ и Транскутол Р	ДМИ – 80 г Транскутол Р 20 г ПВП К17 15 г Отношение представляет собой 3% ПВП для конечного состава нерасфасованного готового геля	Подходит для повторного смешивания с ГПЦ Н и активным веществом. Примечания: использован более высоковязкий сорт ГПЦ и сорт ПВП с более низкой вязкостью	Исп. в RD испытании для добавления ГПЦ-Н и активного вещества (см. RD11053)
RD11048B	Добавление ПВП К29/32 в ДМИ и Транскутол Р.	ДМИ – 80 г Транскутол Р 20 г ПВП К29/32 15 г Отношение представляет собой 3% ПВП для конечного состава нерасфасованного готового геля	Подходит для повторного смешивания с ГПЦ М и активным веществом. Примечания: использован сорт ГПЦ с меньшей вязкостью и сорт ПВП с более высокой вязкостью	Исп. в RD испытании для добавления ГПЦ-М и активного вещества (см. RD11054)
RD11048C	Добавление ПВП К90 в ДМИ и Транскутол Р	ДМИ – 100 г ПВП К90 15 г Отношение представляет собой 3% ПВП для конечного состава нерасфасованного готового геля	Не подходит для добавления какого-либо сорта ГПЦ, однако подходит для добавления части активного вещества.	Исп. в RD испытании без добавления ГПЦ RD11055
RD11067	Получение ГПЦ только в Транскутоле Р	ТР= 40 г N-H=0,75 г		Исп. в RD11076
RD11068	Получение ГПЦ только в Транскутоле Р	ТР= 40 г N-H=1,0 г		Исп. в RD11077
RD11069	Получение ГПЦ только в Транскутоле Р	ТР= 40 г N-H=0,5 г N-M=0,5 г		Исп. в RD11078
RD11075	Получение	Касторовое		

	исходного раствора с исп. RD11076/RD 11077/ RD11078 Подробнее см. Таблицу 2	масло/Аэросил200/ ДМИ/ ПВП К30 Тестостерон		
--	--	---	--	--

Пробные партии плацебо для TBS1A

Таблица 6

Пробная партия №	Оценка	Композиция	Результаты /примечания
RD11032	Оценка изменения вязкости при применении Лабрафила или касторового масла CrO	Лабрафил М 1944 CS : 500 г Cab-O-Sil : 40 г	Вязкость 10 460 сП
RD11033	Оценка изменения вязкости при добавлении Кабосила сначала в касторовое масло CrO	Касторовое масло: 500 г Cab-O-Sil: 40 г Примечания: отношение исп. в IMP	Вязкость 14 460 сП
RD11034	Влияние добавления ДМИ и Транскутола к смеси RD11032	RD11032: 270 г ДМИ: 125 г Транскутол Р: 50 г	Вязкость снижается до 8740
RD11035	Влияние добавления ДМИ и Транскутола к смеси RD11033	Влияние добавления ДМИ и Транскутола к смеси RD11032	Вязкость снижается до 3600
RD11036A	Смесь касторового масла и Лабрафила с добавлением Кабосила и последующим добавлением	Касторовое масло: 125 г Лабрафил: 125 г Кабосил: 20 г ДМИ: 125 г Транскутол Р: 50 г	Высокая вязкость за пределами диапазона

	ДМИ/Транскутола Р		
RD11036B	Смесь касторового масла и Лабрафила с последующим добавлением ДМИ/Транскутола Р, последним добавили Кабосил	Касторовое масло 0: 125 г Лабрафил: 125 г Кабосил: 20 г ДМИ: 125 г Транскутол Р: 50 г	Вязкость 7680 сП
RD11043	Касторовое масло и Кабосил с последующим добавлением смеси ДМИ/Транскутола Р и ГПЦ Н	Касторовое масло 0: 285 г Кабосил: 20 г ДМИ: 100 г Транскутол Р: 50 г ГПЦ Н: 2,5 г	
RD11043	Касторовое масло и Кабосил с последующим добавлением смеси ДМИ/Транскутола Р и ГПЦ М и ПВП К17	Касторовое масло 0: 285 г Кабосил: 20 г ДМИ: 100 г Транскутол Р: 50 г ГПЦ М: 2,5 г ПВП К15: 15 г	
RD11057P	Плацебо TBS-2 для аналитического лабораторного исследования	-	-
RD11058P A-B-C-D-E-F	Смесь касторового масла в Кабосиле с последующим добавлением Лабрафила	A–D соответствуют содержанию 2–4% Лабрафила, с изменением вязкости Е: влияние добавления олеиновой кислоты F: влияние добавления ДМИ к	RD11058P=2740 сП Часть А 2%=11 400 Часть В 3%=14 000 Часть С 3,5%=14 440 Часть D 4%=14 900 Часть Е с олеиновой к-той=1520 Часть F – 10% ДМИ к части А=13 500 сП (ув. от 11 400)

		RD11058-A	
RD11083P	Цель испытания – понизить волокнистость и слипаемость смеси ГПЦ при добавлении к основной смеси касторового масла/Аэросила и ДМИ	Получение смеси ГПЦ в растворителях ДМИ/Транскутол Р плюс Nisso ГПЦ L и М; Сольватация в течение 48 часов с последующим добавлением SiO ₂	Вязкость основы до добавления смеси ГПЦ составляла 5300 сП, после добавления смеси ГПЦ (без волокнистости)
RD11084P	Используют часть RD1108P для добавления 0,3% H ₂ O для оценки влияния на вязкость		

Пример 10

Исследования скорости диффузии тестостерона с применением ячеек Франца

В общем случае, сущность испытания заключается в пропитывании мембраны в течение 30 минут в диффузионном растворе. После этого размещают мембрану на диффузной ячейке Франца. Помещают кольцо и донорную камеру на мембрану и закрепляют. Добавляют приблизительно 1 г геля (TBS 1 А 4% или 8%). Проверяют уровень диффузионного раствора в ячейках Франца. Предполагается, что он должен соответствовать отметке. Закрывают пластичной парафиновой пленкой отверстие для отбора проб, чтобы избежать испарения. Отбирают образцы объемом по 0,3 мл в моменты времени 60, 120, 180, 240, 300 и 360 минут с применением шприца. Добавляют диффузионный раствор до отметки ячейки Франца. Все образцы должны быть собраны в микровставке.

Типичная ячейка Франца для применения в соответствии с примером 9 и настоящим изобретением изображена на Фиг. 13. Материалы включают:

Диффузионный раствор: этанол/вода 50:50

Мембрана: Millipore 0,45 мкм.

Температура: 37° ± 0,5 °С.

Скорость перемешивания: 600 об/мин.

Объем среды: 20 мл.

Площадь поверхности: 1,7671 см²

Количество ячеек Франца: 6.

Время получения образцов (минуты): 60, 120, 180, 240, 300 и 360.

Объем аликвоты: 0,3мл.

Микровставка: 0,4мл.

Использовали составы TBS1A, описанные ниже и в приведенных выше примерах, а также в других местах настоящей заявки. Результаты измерений скорости диффузии тестостерона через мембрану ячеек Франца, нормализованные для каждой протестированной концентрации геля, выраженные через угловой коэффициент/мгТ%, приведены ниже в таблице данных из ячеек Франца.

Использованные для ячеек Франца 4% пробные составы TBS1A

Экспериментальная партия № RD11063. Размер партии 500 г.

Исходные материалы/сорт	%	Способ	Примечания
			Ячейка Франца, 24 ч
Тестостерон микронизированный	4,0	12% ДМИ для диспергирования ПВП и активного вещества	
Касторовое масло (V – O)	70,8	4% SiO ₂ в касторовом масле плюс 6% ДМИ	Стадии:
ПВП K17	1,5		A: добавляют весь SiO ₂ в касторовое масло
ПВП K30	1,5		с последующим добавлением части ДМИ
ПВП K90	0,0		B: в ДМИ добавляют ПВП, затем
Ко-ПВП S630	0,0		ГПЦ и выдерживают 24 ч
ДМИ	18,0		C: добавляют активное вещество
Транскутол P	0,0		D: добавляют к смеси (A)

ГПЦ Nisso L	0,0		
ГПЦ Nisso M	0,0		Температурный диапазон н.б.ч. 60°C
ГПЦ Nisso H	0,2		Гомогенизируют активную смесь
SiO ₂ (Кабосил – Аэросил 200)	4,0		Вязкость 3650 сП (05.10.11)

Пробная партия № RD11085. Размер партии 500 г.

Исходные материалы/сорт	%	Способ	Примечания
			Ячейка Франца, 24 ч
Тестостерон микронизированный	4,0	10% ДМИ для растворения активного вещества	
Касторовое масло (V – O)	70,7	2,5% SiO ₂ вмешивают в касторовое масло	Стадии:
ПВП K17	0,0	-	А: смесь активного вещества/ДМИ добавляют
ПВП K30	0,0	-	в смесь касторового масла/SiO ₂
ПВП K90	0,0	-	В: добавляют SiO ₂ в ГПЦ через 24 ч
Ко-ПВП S630	0,0	-	
ДМИ	16,0	6% ДМИ для диспергирования ГПЦ	С: добавляют ГПЦ смесь к основной смеси
Транскутол Р	6,0	Для диспергирования ГПЦ и сольватирования на протяжении 24 ч	Готовый нерасфасованный продукт
ГПЦ Nisso L	0,2	0,3% SiO ₂ вмешивают в смесь ГПЦ	
ГПЦ Nisso M	0,3		Температурный диапазон н.б.ч. 60С

ГПЦ Nisso H	0,0		Гомогенизируют активную смесь
SiO ₂ (Кабосил – Аэросил 200)	2,8		Вязкость 4900 сП (05.10.11)

Пробная партия № RD11038. Размер партии 500 г.

Исходные материалы/сорт	%	Способ	Примечания
			Ячейка Франца, 6 ч
Тестостерон микронизированный	4,0	Добавляют в смесь ПВП	
Касторовое масло (V – O)	57,0	весь Кабосил в касторовом масле	А: добавляют в касторовое масло /SiO ₂
ПВП K17	3,0		Смешивают ПВП и активную смесь
ПВП K30	0,0		
ПВП K90	0,0		
Ко-ПВП S630	2,0		
ДМИ	20,0	Все ДМИ и Транскутол Р для диспергирования ПВП	
Транскутол Р	10,0		
ГПЦ Nisso L	0,0		
ГПЦ Nisso M	0,0		Гомогенизируют активную смесь
ГПЦ Nisso H	0,0		
SiO ₂ (Кабосил – Аэросил 200)	4,0		Вязкость 1800 сП

Пробная партия № RD11039. Размер партии 500 г.

Исходные материалы/сорт	%	Способ	Примечания
			Ячейка Франца, 6 ч
Тестостерон	4,0		

микронизированный			
Касторовое масло (V – O)	29,0	Смешивают касторовое масло+Лабрафил+Кабосил	
ПВП K17	3,0		
ПВП K30	0,0		
ПВП K90	0,0		
Ко-ПВП S630	2,0	ПВП в ДМИ+Тг-Р с последующим добавлением активного вещества	
ДМИ	20,0		
Транскутол Р	10,0		
Лабрафил	29,0		
ГПЦ Nisso M	0,0		
ГПЦ Nisso H	0,0		
SiO ₂ (Кабосил – Аэросил 200)	3,0		Вязкость 1380

Пробная партия № RD11040. Размер партии 500 г.

Исходные материалы/сорт	%	Способ получения	Примечания
			Ячейка Франца, 6 ч
Тестостерон микронизированный	4,0	Вмешивают в 12% ДМИ и 6% Тг-Р	
Касторовое масло (V – O)	57,0	Соединяют касторовое масло+SiO ₂ + 13% ДМИ+4% ТгР	
ПВП K17	0,0		
ПВП K30	0,0		
ПВП K90	0,0		
Ко-ПВП S630	0,0		
ДМИ	25,0		
Транскутол Р	10,0		
ГПЦ Nisso L	0,0		
ГПЦ Nisso M	0,0		
ГПЦ Nisso H	0,0		

SiO ₂ (Кабосил – Аэросил 200)	4,0		Вязкость 11 040
---	-----	--	-----------------

Пробная партия № RD11042. Размер партии 500 г.

Исходные материалы/сорт	%	Способ получения	Примечания
			Ячейка Франца, 6 ч
Тестостерон микронизированный	4,0	Активное вещество растворить в 13% ДМИ+ 4% Тг-Р	
Касторовое масло (V – O)	29,0	Касторовое масло+Лабрафил+ SiO ₂ +12% ДМИ+6% Тг-Р	
ПВП K17	0,0		
ПВП K30	0,0		
ПВП K90	0,0		
Ко-ПВП S630	0,0		
ДМИ	25,0		
Транскутол Р	10,0		
Лабрафил	29,0		
ГПЦ Nisso M	0,0		
ГПЦ Nisso H	0,0		
SiO ₂ (Кабосил – Аэросил 200)	3,0		Вязкость 1 430 сП

Пробная партия № RD11051. Размер партии 500 г.

Исходные материалы/сорт	%	Способ получения	Примечания
			Ячейка Франца, 6 ч
Тестостерон микронизированный	4,0	20% ДМИ+ПВП+N-M +0,2% iO2	
Касторовое масло (V – O)	66,7	Касторовое масло+SiO ₂ 1,8%+4% ДМИ	
ПВП K17	0,0		Более легкое добавление ГПЦ при добавлении небольшого % SiO ₂

ПВП K30	3,0		
ПВП K90	0,0		
Ко-ПВП S630	0,0		
ДМИ	24,0		
Транскутол Р	0,0		
ГПЦ Nisso L	0,0		
ГПЦ Nisso M	0,3		
ГПЦ Nisso H	0,0		
SiO ₂ (Кабосил – Аэросил 200)	2,0		Вязкость 2100 сП

Пробная партия № RD11055. Размер партии 500 г.

Исходные материалы/сорт	%	Способ получения	Примечания
			Ячейка Франца, 6 ч
Тестостерон микронизированный	4,0	ДМИ 16% +Транскутол 4% +ПВП+активное вещество	
Касторовое масло (V – O)	62,0	Касторовое масло+SiO ₂ 3%+7% ДМИ+ Транскутол 1%	
ПВП K17	0,0		
ПВП K30	0,0		
ПВП K90	3,0		
Ко-ПВП S630	0,0		
ДМИ	23,0		
Транскутол Р	5,0		
ГПЦ Nisso L	0,0		
ГПЦ Nisso M	0,0		
ГПЦ Nisso H	0,0		
SiO ₂ (Кабосил – Аэросил 200)	3,0		Выходит за пределы тестируемого диапазона

Пробная партия № RD11078. Размер партии 500 г.

Исходные	%	Способ получения	Примечания
----------	---	------------------	------------

материалы/сорт			
			Ячейка Франца, 6 ч
Тестостерон микронизированный	4,0		
Касторовое масло (V – O)	68,0	Касторовое масло +SiO ₂ -3%+6% ДМИ	Необходимо скорректировать до 67,8% для повторения (основа)
ПВП К17	0,0		
ПВП К30	1,0	ДМИ 10%+ПВП+активное вещество	Основа RD11075
ПВП К90	0,0		
Ко-ПВП S630	0,0		
ДМИ	16,0		
Транскутол Р	8,0	Транскутол Р+оба сорта ГПЦ	Получение согласно RD11069
ГПЦ Nisso L	0,0		
ГПЦ Nisso M	0,1		Необходима коррекция на 0,2% касторового масла
ГПЦ Nisso H	0,1		
SiO ₂ (Кабосил – Аэросил 200)	3,0		Вязкость 2700 сП

Пробная партия № RD11054 Размер партии 500 г.

Исходные материалы/сорт	%	Способ получения	Примечания
			Ячейка Франца, 6 ч
Тестостерон микронизированный	4,0		
Касторовое масло (V – O)	61,4	Касторовое масло +SiO ₂ 3%+ДМИ 7%+Транскутол 1%	
ПВП К17	0,0		
ПВП К30	3,0	ДМИ 16%+Транс.	

		4%+ПВП+ГПЦ +активное вещество	
ПВП K90	0,0		
Ко-ПВП S630	0,0		
ДМИ	23,0		
Транскутол Р	5,0		
ГПЦ Nisso L	0,0		
ГПЦ Nisso M	0,6		
ГПЦ Nisso H	0,0		
SiO ₂ (Кабосил – Аэросил 200)	3,0		Вязкость 14 000 сП

Пробная партия № RD11061. Размер партии 500 г.

Исходные материалы/сорт	%	Способ получения	Примечания
			Ячейка Франца, 6 ч
Тестостерон микронизированный	4,0		
Касторовое масло (V – O)	71,0	Касторовое масло+SiO ₂ +Лабрафил	
ПВП K17	2,0	ДМИ 16%+Транскутол 2%+ПВП+ активное вещество	
ПВП K30	0,0		
ПВП K90	0,0		
Ко-ПВП S630	0,0		
ДМИ	16,0		
Транскутол Р	2,0		
Лабрафил	2,0		
ГПЦ Nisso M	0,0		
ГПЦ Nisso H	0,0		
SiO ₂ (Кабосил – Аэросил 200)	3,0		Вязкость 960 сП

Таблица ячеек Франца – Угловой коэффициент/мгТ%

№ партии / % в составе/ Франц	Тесто- стерон	Касторовое масло	ПВП K17	ПВП K30	ПВП K90	СоПВП6 30	Лабраф ил	ДМИ	Транс- кутол	ГПЦ L	ГПЦ М	ГПЦ Н	ГПЦ ХНФ	SiO ₂	Вода	Смещение	Угловой коэффи- циент	Смещение/мгТ %	Угловой коэффициент/ мгТ%	Повидон Т	ГПЦ, всего	Контроль
Эталон	4	88	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	4	0	-241,78	132,62	-60,45	33,16	0,00	0	100
Р вязкий	4	87,7	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	4	0,3	-389,81	135,27	-97,45	33,82	0,00	0	100
TBS1a IMP11001 4%	4	50,5	3	0	0	2	0	25	10	0	0	0	0,5	5	0	-1371,8	300,02	-342,95	75,01	5,00	0,5	100
TBS1a IMP11002 4%	4	65,5	3	0	0	2	0	15	5	0	0	0	0,5	5	0	-991,01	220,68	-247,75	55,17	5,00	0,5	100
TBS1a IMP11003 8%	8	46,5	3	0	0	2	0	25	10	0	0	0	0,5	5	0	-2673,9	613,24	-334,24	76,66	5,00	0,5	100
RD11089	8	46,5	3	0	0	2	0	25	10	0	0,5	0	0	5	0	-1999,2	489,46	-249,90	61,18	5,00	0,5	100
RD11089A	8	46,5	3	0	0	2	0	25	10	0	0,5	0	0	5	0,3	-1454,6	425,39	-181,83	53,17	5,00	0,5	100,3
RD11087	8	55,9	0	0	0	0	0	27	6	0,2	0,3	0	0	2,6	0	-2810,2	636,05	-351,28	79,51	0,00	0,5	100
RD11101	8	46,1	5	0	0	0	0	25	10	0,4	0,4	0	0	5,1	0	-2085,1	525,63	-260,64	65,70	5,00	0,8	100
RD11102	8	46,1	5	0	0	0	0	25	10	0,4	0,4	0	0	6,1	0	-2069,9	499,5	-258,74	62,44	5,00	0,8	101
RD11104	8	42,2	5	0	0	0	4	25	10	0,4	0,4	0	0	5	0	-3397,2	755,62	-424,65	94,45	5,00	0,8	100
RD11038	4	57	3	0	0	2	0	20	10	0	0	0	0	4	0	-1265,3	271,06	-316,33	67,77	5,00	0	100
RD11039	4	29	3	0	0	2	29	20	10	0	0	0	0	3	0	-3084,4	508,88	-771,10	127,22	5,00	0	100
RD11040	4	57	0	0	0	0	0	25	10	0	0	0	0	4	0	-312,27	389,27	-78,07	97,32	0,00	0	100
RD11042	4	29	0	0	0	0	29	25	10	0	0	0	0	3	0	-1687,5	366,34	-421,88	91,59	0,00	0	100
RD11051	4	66,7	0	3	0	0	0	24	0	0	0,3	0	0	2	0	-1614,1	313,35	-403,53	78,34	3,00	0,3	100
RD11053	4	61,7	3	0	0	0	0	22	6	0	0	0,3	0	3	0	-1187,7	261,82	-296,93	65,46	3,00	0,3	100
RD11054	4	61,4	0	3	0	0	0	23	5	0	0,6	0	0	3	0	-1214,3	244,7	-303,58	61,18	3,00	0,6	100
RD11055	4	62	0	0	3	0	0	23	5	0	0	0	0	3	0	-1428,1	307,28	-357,03	76,82	3,00	0	100
RD11061	4	71	2	0	0	0	2	16	2	0	0	0	0	3	0	-2327,6	397,43	-581,90	99,36	2,00	0	100
RD11063	4	70,8	1,5	1,5	0	0	0	18	0	0	0	0,2	0	4	0	-924,39	187,46	-231,10	46,87	3,00	0,2	100
RD11078	4	68	0	1	0	0	0	16	8	0	0,1	0,1	0	3	0	-1309,9	269,37	-327,48	67,34	1,00	0,2	100,2
RD11085	4	70,7	0	0	0	0	0	16	6	0,2	0,3	0	0	2,8	0	-1550	272,4	-387,50	68,10	0,00	0,5	100

Апробация способа исследования скорости высвобождения *in vitro* геля TBS-1A для заключения по исследованию скорости высвобождения для геля TBS-1A 4,0% и геля TBS-1A 4,5% приведена в Приложениях А и В к настоящей заявке.

Настоящие заключения относятся к данным экспериментов по исследованию скорости высвобождения для типовых гелей TBS-1A. Для апробации способа используют 4 геля Nasobol (0,15%, 0,6%, 4,0% и 4,5%). Целью тестов, проводимых на 1-й день и на 2-й день, является определение специфичности и суточной/межсуточной прецизионности углового коэффициента (скорости высвобождения), на 3-й день и 4-й день – оценка чувствительности углового коэффициента к вариациям дозировки образца.

См. Приложение А (4,0%) и Приложение В (4,5%) к настоящей заявке, которые полностью включены в настоящую заявку посредством ссылок.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th edition, 2006. Editors; Burtis CA, Ashwood ER, and Bruns DE.
2. Wang C, Swerdloff RS. Androgen replacement therapy. *Ann Med* 1997; 29: 365-370.
3. Matsumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum Testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Med Sci* 2002; 57: M76-M99.
4. Haren MT, Kim MJ, Tariq SH, Wittert GA, Morley JE. Andropause: a quality-of-life issue in older males. *Med Clin North Am* 2006; 90: 1005-1023.
5. Nieschlag E. Testosterone treatment comes of age: new options for hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 275-281.
6. Tenover JL. The androgen-deficient aging male: current treatment options. *Rev Urol* 2003; 5 (Suppl): S22-S28.
7. Jockenhovel F. Testosterone therapy – what, when and to whom? *Aging Male* 2004; 7: 319-324.
8. Kunz GH, Klein KO, Clemons RD, Gottschalk ME, Jones KL. Virilization of young children after topical androgen use by their parents. *Pediatrics* 2004; 114: 282-284.
9. Brachet C, Vermeulen J, Heinrichs C. Children's virilisation and the use of a Testosterone gel by their fathers. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 646-647.
10. Bagchus WM, Hust R, Maris F, Schnabel PG, Houwing NS. Important effect of food on the bioavailability of oral Testosterone undecanoate. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 319-325.
11. Haren M, Chapman IM, Haren MT, MacKintosh S, Coates P, Morley JE. Oral Testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 618-625.
12. Haren M, Chapman I, Coates P, Morley JE, Wittert G. Effect of 12 month oral Testosterone on Testosterone deficiency symptoms in symptomatic elderly males with low-normal gonadal status. *Age Ageing* 2005; 34: 123-130.
13. Mattern C, Hoffmann C, Morley JE, Badiu C. *The Aging Male* 2008; 11: 171-178.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

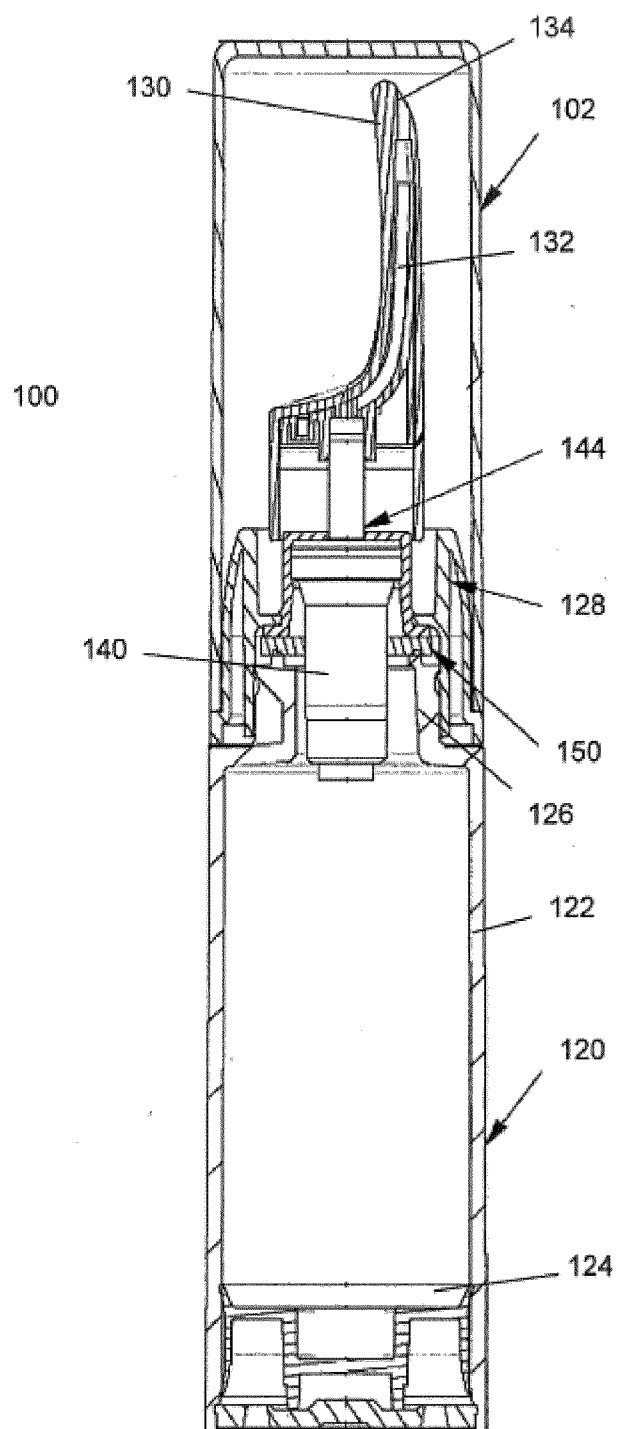
1. Упакованный фармацевтический продукт, содержащий:

(а) состав в виде геля для назального введения, содержащий тестостерон или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, где указанный состав в виде геля содержит приблизительно 4,5% по массе тестостерона; и (b) соответствующие инструкции по применению указанного тестостеронового состава в виде геля для заместительной терапии тестостероном или лечения гипогонадизма или дефицита тестостерона.

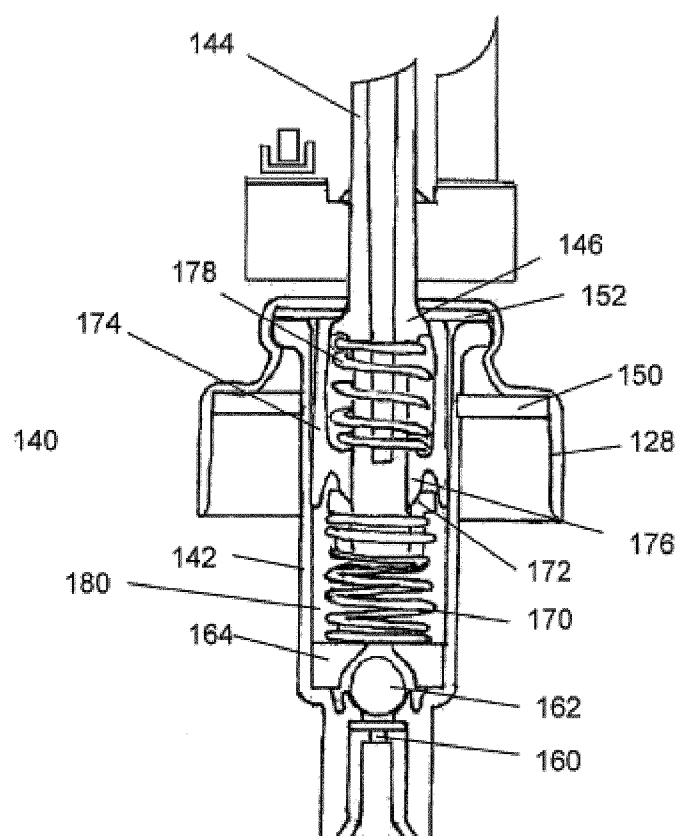
2. Упакованный фармацевтический продукт по п. 1, отличающийся тем, что указанный состав в виде геля содержит фармацевтически приемлемый носитель.

3. Упакованный фармацевтический продукт по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанный состав в виде геля содержит растворитель, смачивающий агент и повышающий вязкость агент.

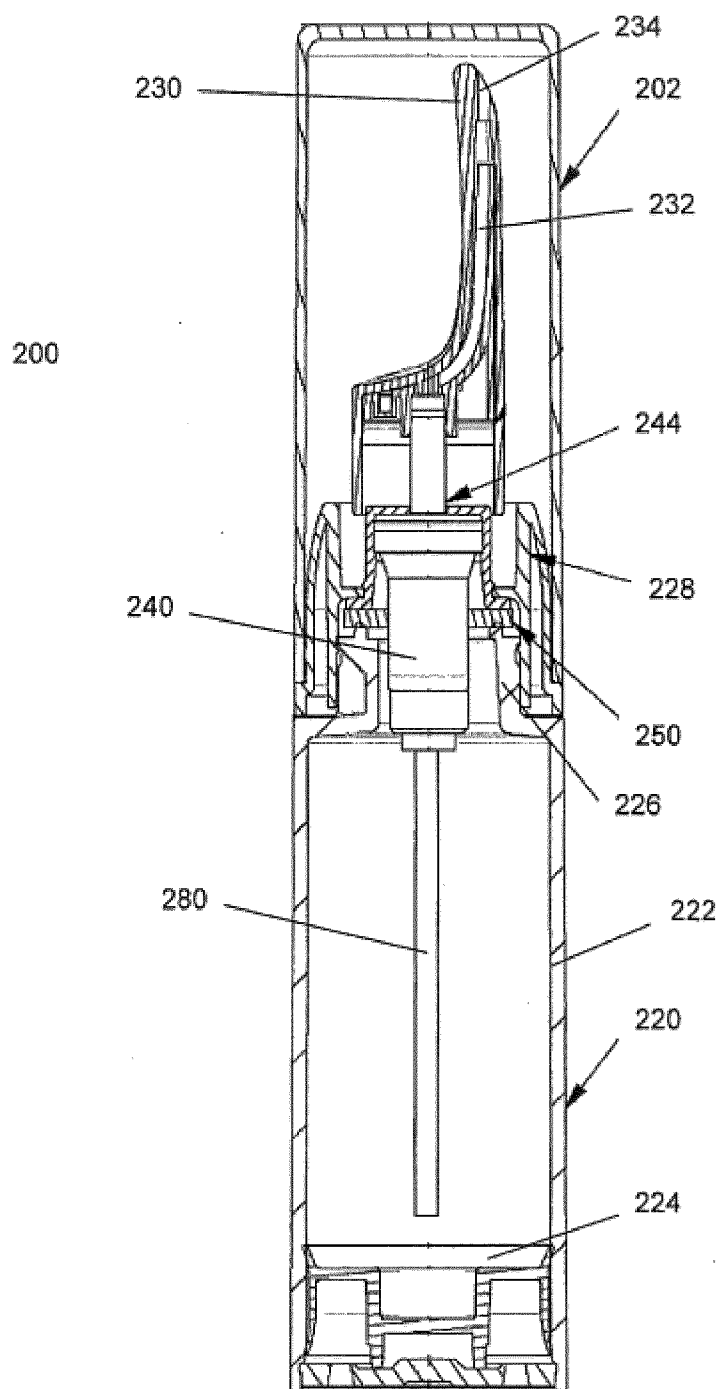
4. Упакованный фармацевтический продукт по п. 3, отличающийся тем, что растворитель представляет собой касторовое масло, смачивающий агент представляет собой олеилполиоксилглицерид и повышающий вязкость агент представляет собой коллоидный диоксид кремния.



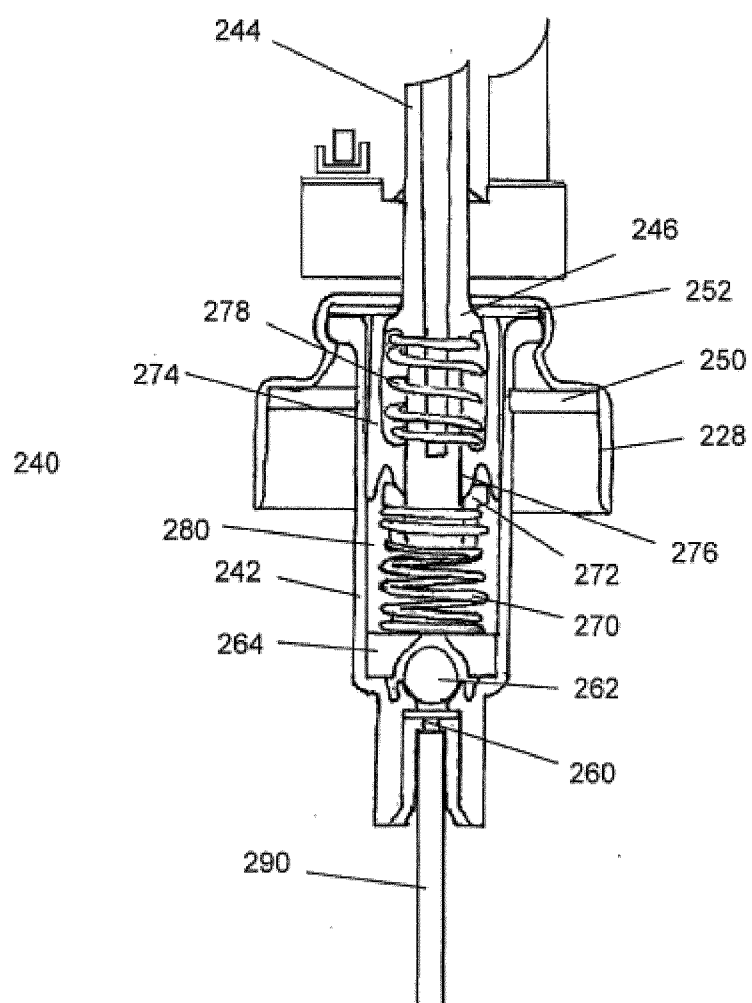
ФИГ. 1



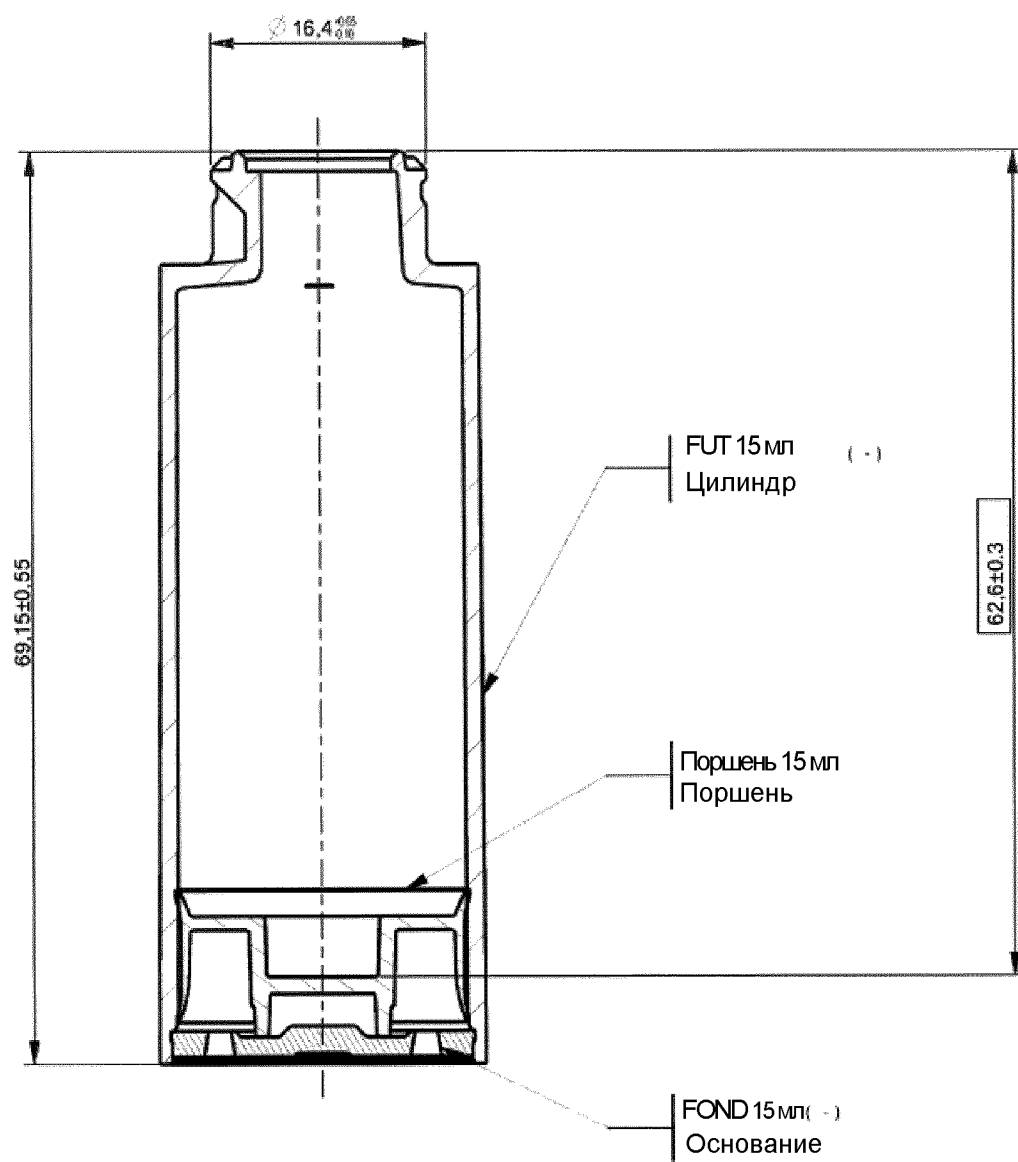
ФИГ. 2



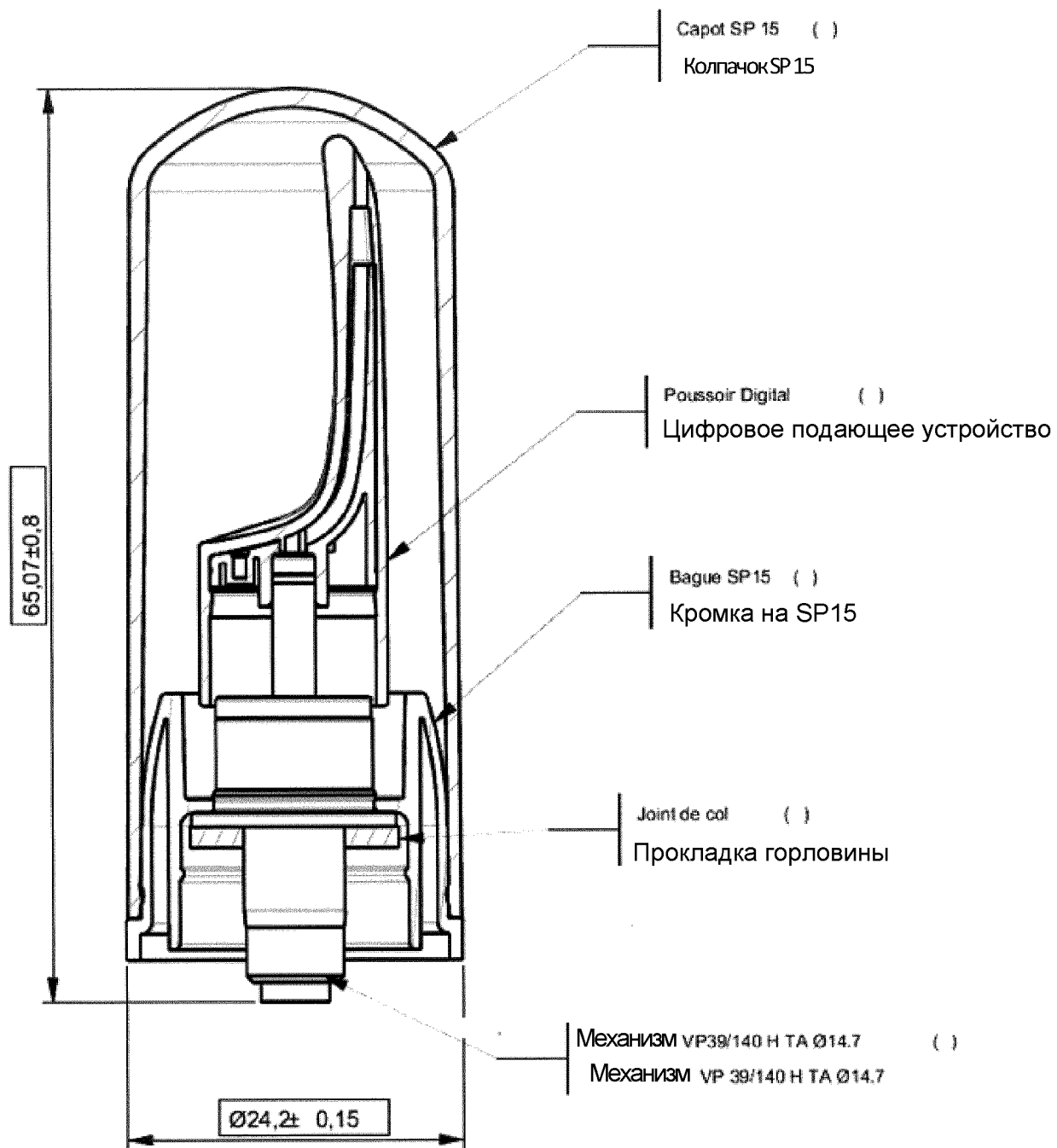
ФИГ. 3



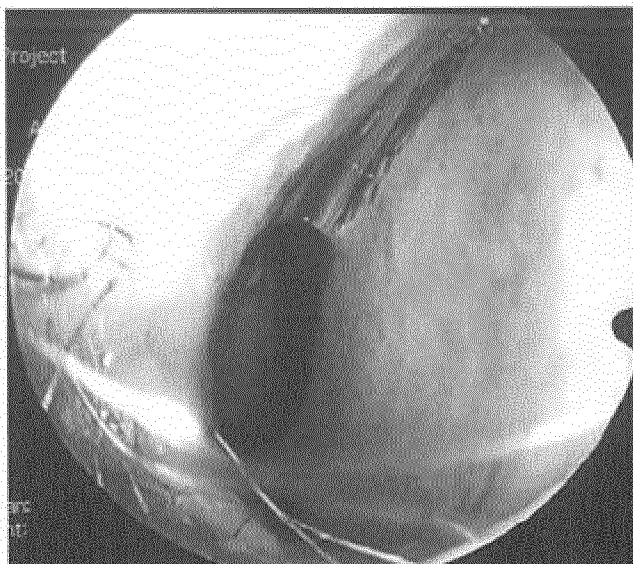
ФИГ. 4



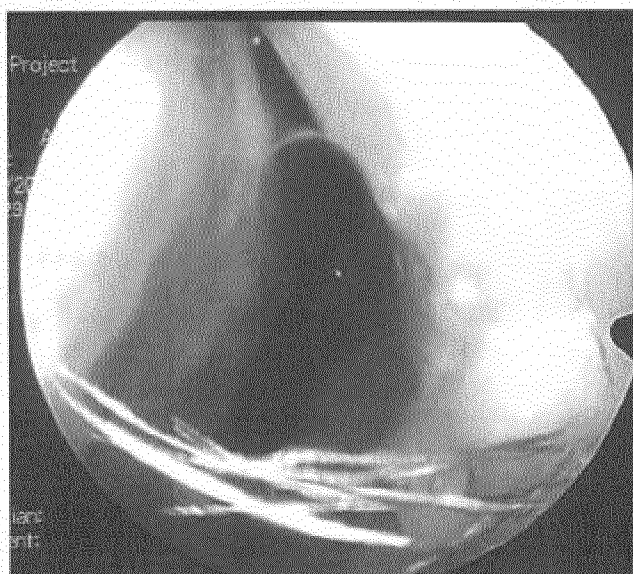
ФИГ. 5



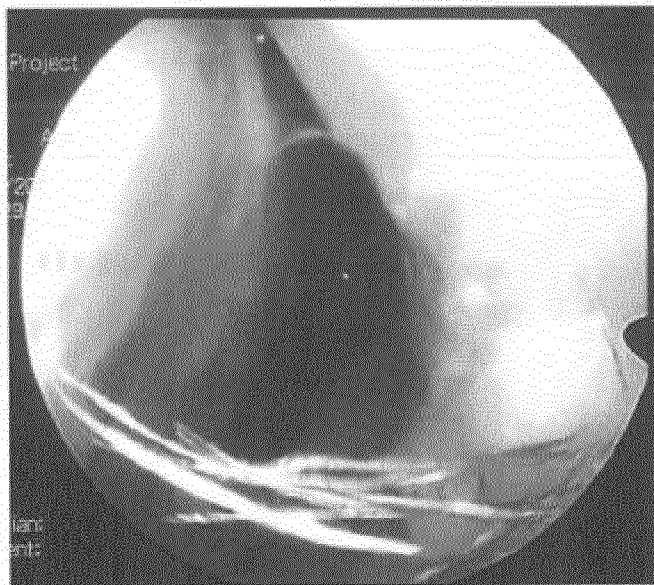
ФИГ. 6



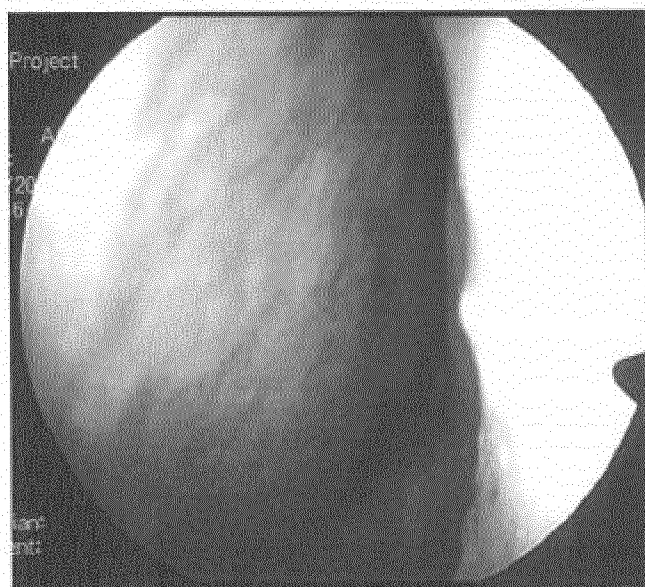
ФИГ. 7А



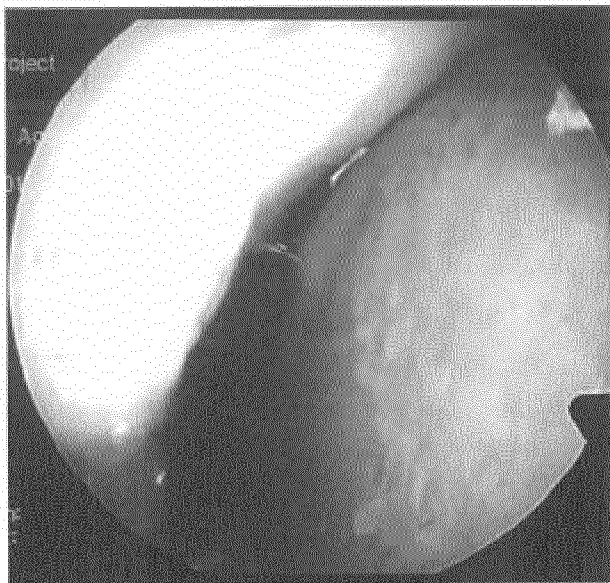
ФИГ. 7В



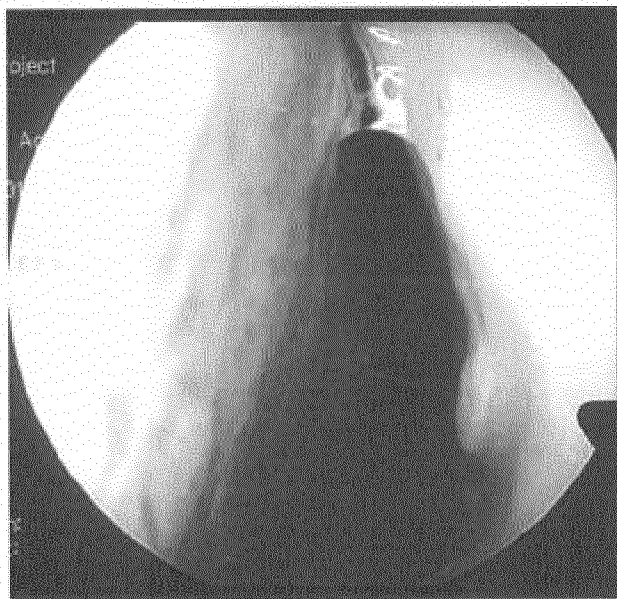
ФИГ. 8А



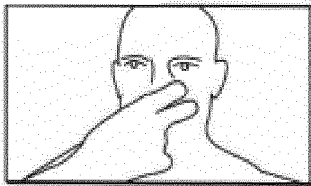
ФИГ. 8В



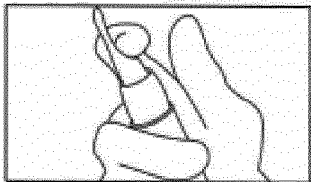
ФИГ. 9А



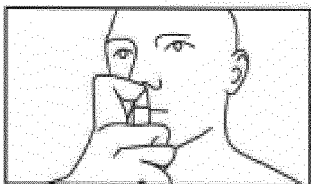
ФИГ. 9В

Шаг 1

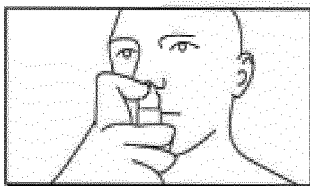
Прочистите нос, чтобы очистить ваши ноздри.

Шаг 2

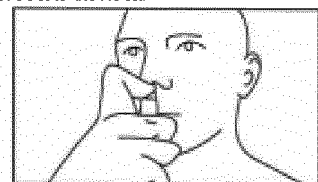
Снимите колпачок

Шаг 3

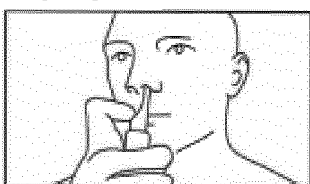
Поместите палец на насос подающего устройства и перед зеркалом введите насадку подающего устройства в левую ноздрю, пока палец на насосе не достигнет основания носа.

Шаг 4

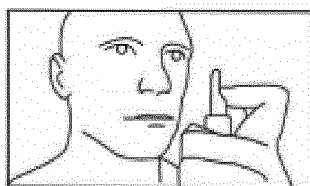
Направьте наконечник насадки подающего устройства к внутреннему углу левого глаза. Отверстие на конце насадки подающего устройства должно быть обращено к слизистой оболочке носа.



Нажимайте на насос, пока он не остановится

Шаг 6

Медленно извлеките подающее устройство из вашего носа

Шаг 7

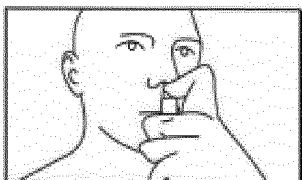
Повторите процесс для правой ноздри

Шаг 8

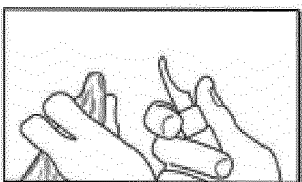
Поместите палец на насос подающего устройства и перед зеркалом введите насадку подающего устройства в правую ноздрю, пока палец на насосе не достигнет основания носа

Шаг 9

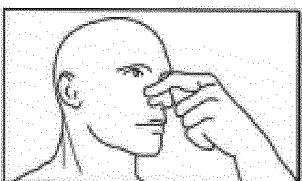
Поместите палец на насос подающего устройства и перед зеркалом введите насадку подающего устройства в правую ноздрю, пока палец на насосе не достигнет основания носа

ФИГ. 10А**Шаг 10**

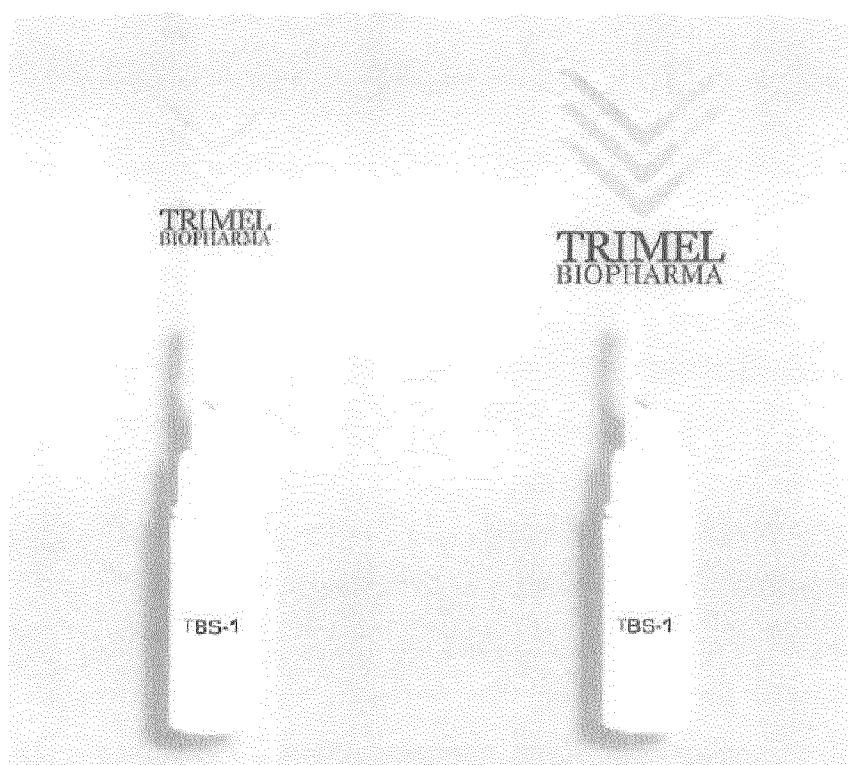
Нажимайте на насос, пока он не остановится. Медленно извлеките подающее устройство из вашего носа

Шаг 11

Вытрите гель, который остается на наконечнике подающего устройства с помощью чистого сухого тампона.

Шаг 12**ФИГ. 10В**

Слегка сдавите вместе ноздри возле переносицы и растирайте в течение одной секунды. Не прочищайте нос или не вдыхайте носом в течение одного часа после введения препарата.



ФИГ. 11

Если у вас есть какие-либо вопросы или опасения, пожалуйста, свяжитесь с координатором вашего сайта.
Телефон #:

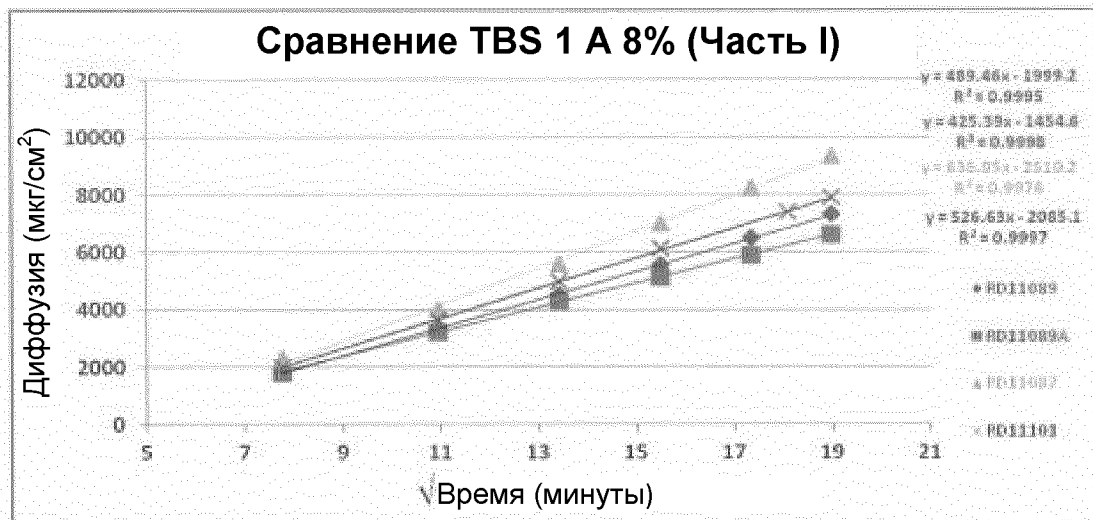
Инструкции для пациентов

Методика применения тестостеронового геля TBS-1 для интраназального введения для многодозного дозирующего устройства

Ячейка Франца**ФИГ. 12**



ФИГ. 13



Диффузия (мкг/см²)

1 час

2 часа

3 часа

4 часа

5 часов

6 часов

RD11089

RD11089A

RD11087

RD11101

1853

1813

2294

2020

3308

3229

4014

3636

4525

4279

5588

4971

5580

5141

6998

6127

6488

5892

8252

7407

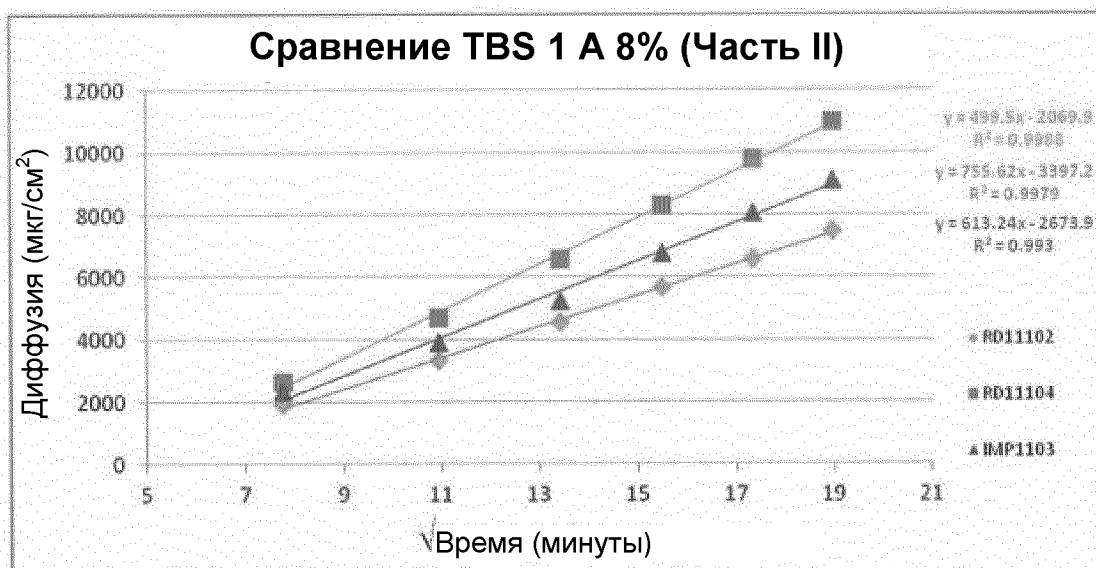
7317

6609

9356

7913

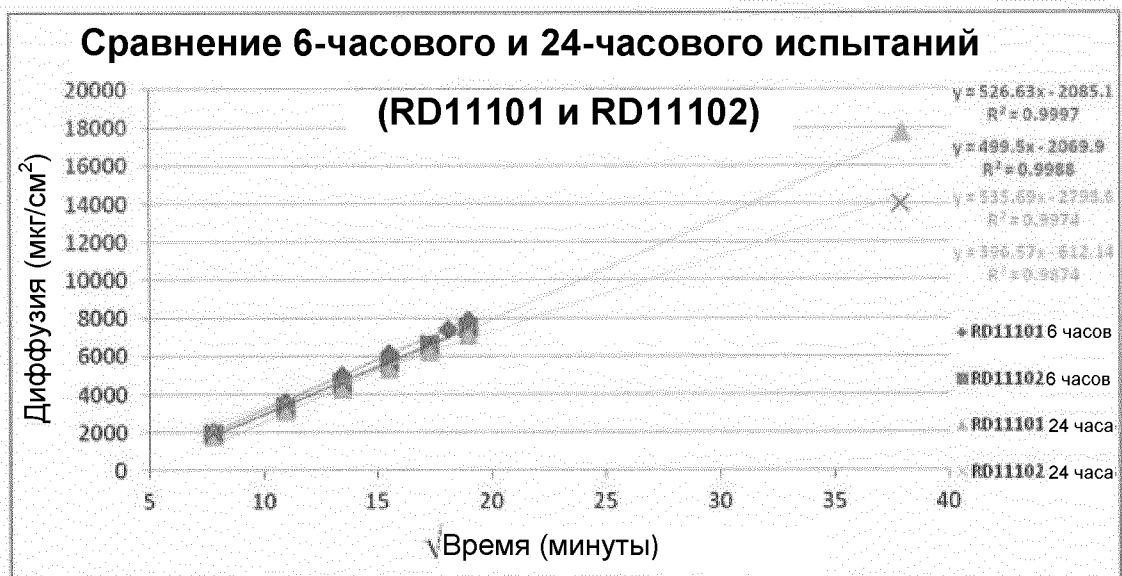
ФИГ. 14



	RD11102	RD11104	IMP1103
Диффузия (мкг/см ²)			
1 час	1894	2647	2342
2 часа	3333	4702	3898
3 часа	4545	6589	5237
4 часа	5662	8299	6768
5 часов	6584	9796	8046
6 часов	7471	10980	9116

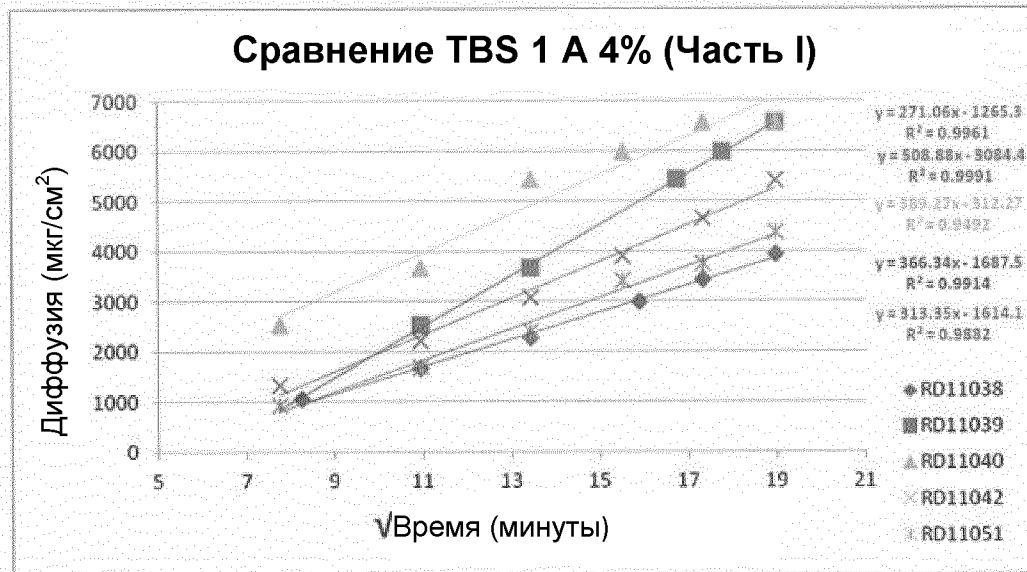
Примечание: RD11101 и RD11102 проводили в течение не более 24 часов

ФИГ. 15



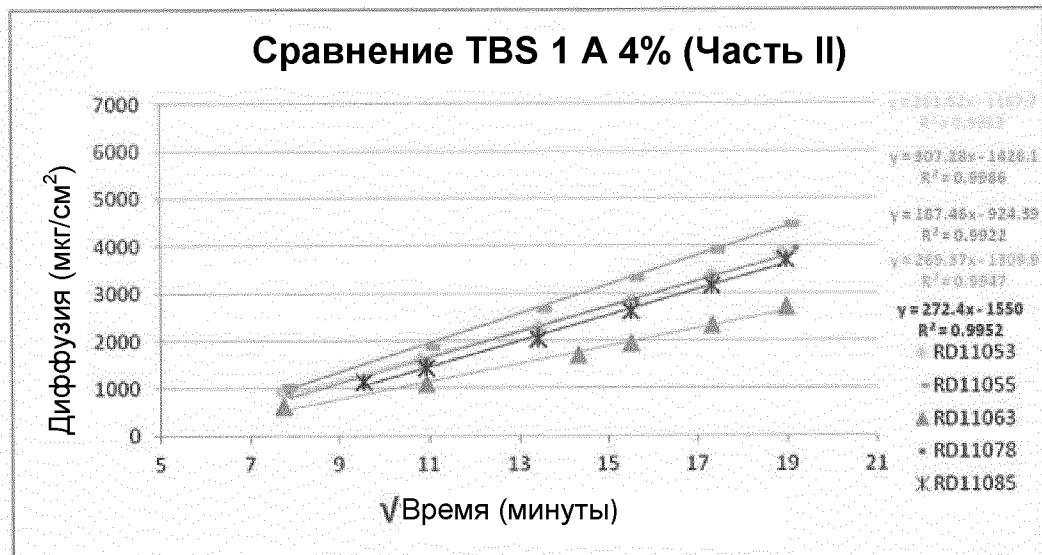
	RD11101 6 часов	RD11102 6 часов	RD11101 24 часа	RD11102 24 часа
Диффузия (мкг/см ²)				
1 час	2020	1894	1812	1957.7
2 часа	3636	3333	3154	3427.49
3 часа	4971	4545	4294	4626.42
4 часа	6127	5662	5324	5705.54
5 часов	7407	6584	6253	6682.36
6 часов	7913	7471	7085	7581.86
24 часа			17759	14031.69

ФИГ. 16



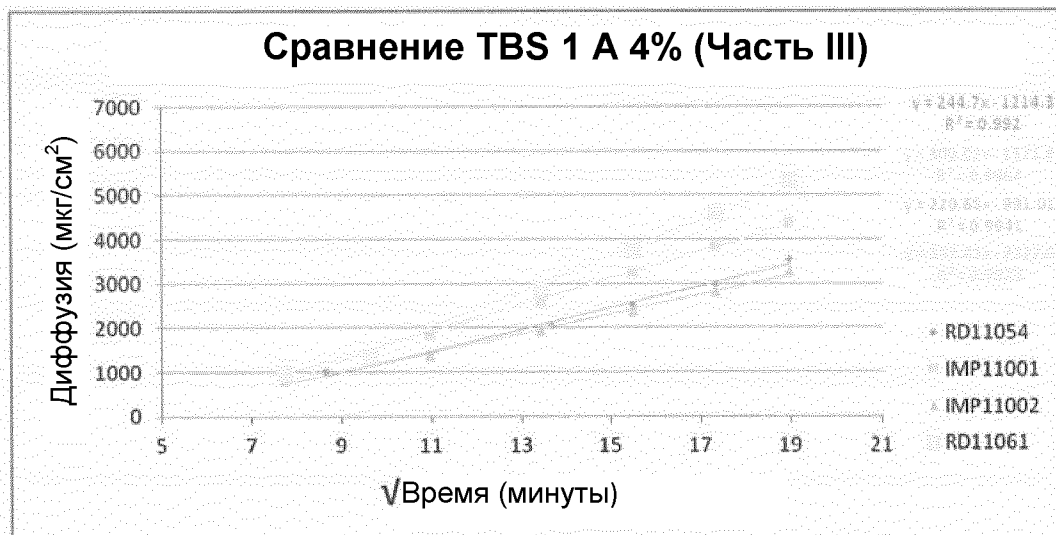
	RD11038	RD11039	RD11040	RD11042	RD11051
Диффузия (мкг/см ²)					
1 час	1053		2539.93	1331.36	940.02
2 часа	1668	2539.93	3676.36	2210.28	1700.72
3 часа	2281	3663.66	5434.28	3084.42	2407.13
4 часа	3002	5434.09	5977.58	3897.68	3421.73
5 часов	3433	5977.58	6574.52	4662.27	3758.81
6 часов	3952	6574.52	6583.47	5425.09	4376.96

ФИГ. 17



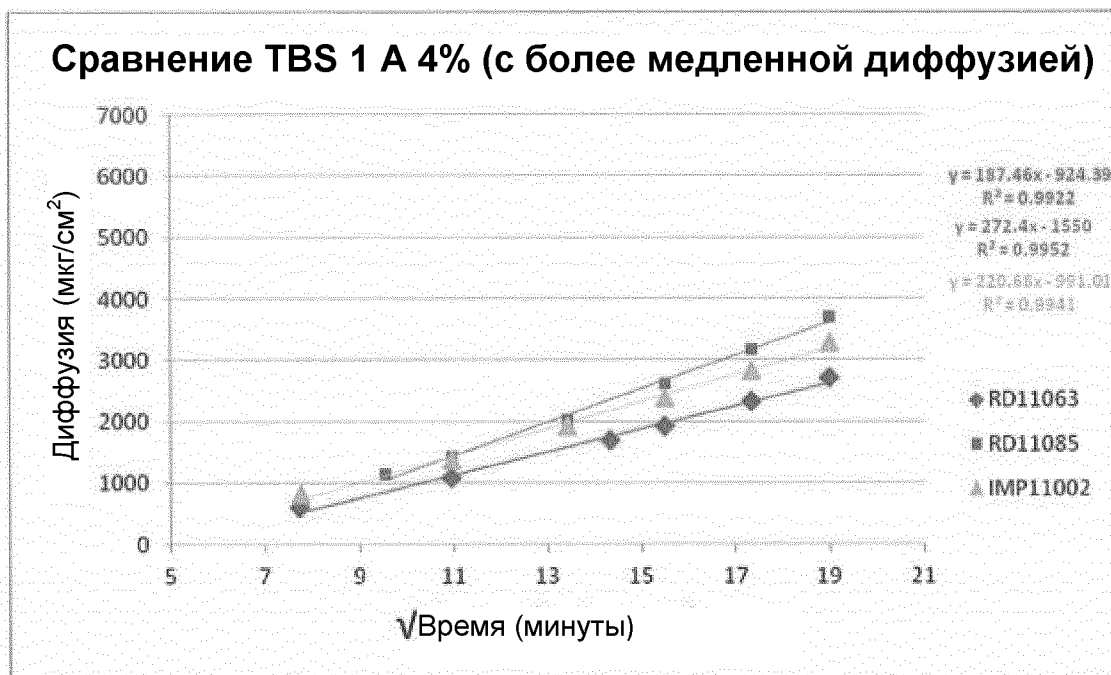
	RD11053	RD11055	RD11063	RD11078	RD11085
Диффузия (мкг/см ²)					
1 час	926.97	1018.43	607.92	912.21	1130.37
2 часа	1587.49	1874.39	1075.25	1582.63	1421.98
3 часа	2251.5	2656.54	1686.95	2224.12	2021.15
4 часа	2836.99	3323.18	1930.65	2835.75	2606.84
5 часов	3350.39	3902.94	2334.99	3355.76	3160.31
6 часов	3829.88	4436.66	2712.56	3954.09	3698.21

ФИГ. 18



	RD11054	RD11061	IMP11001	IMP11002
Диффузия (мкг/см ²)				
1 час	1006.97	975.48	1054.424	807.4
2 часа	1415.17	1344.55	1838.037	1360.268
3 часа	2059.74	2853.74	2574.543	1922.042
4 часа	2512.42	3760.88	3242.818	2378.231
5 часов	2990.82	4593.06	3841.022	2816.161
6 часов	3543.18	5330.24	4389.895	3285.301

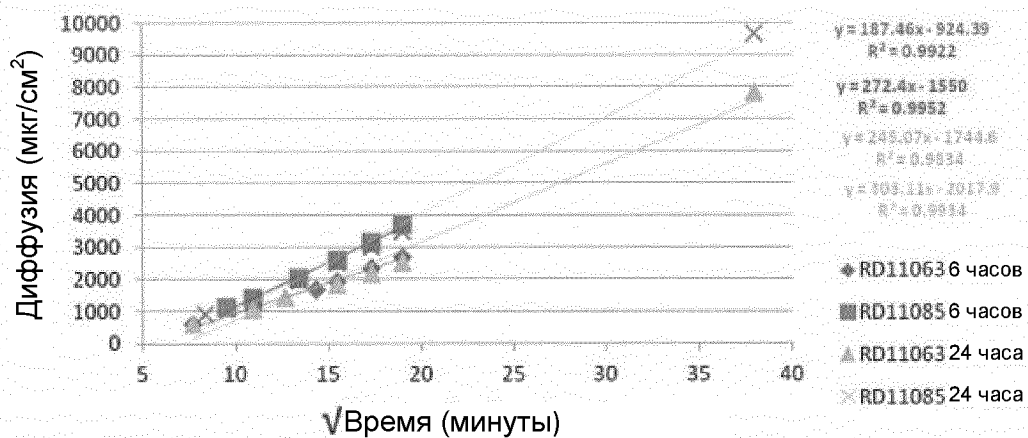
ФИГ. 19



Примечание: RD11063 и RD11085 проводили в течение не более 24 часов

ФИГ. 20

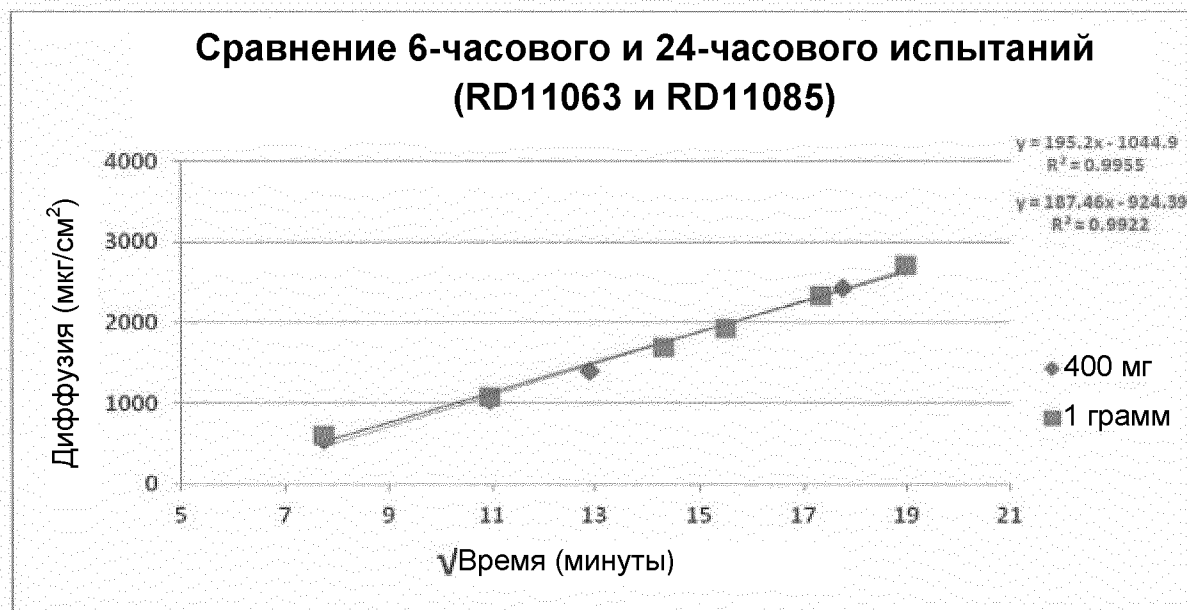
Сравнение 6-часового и 24-часового испытаний (RD11063 и RD11085)



	RD11063 6 часов	RD11085 6 часов	RD11063 24 часа	RD11085 24 часа
Диффузия (мкг/см ²)				
1 час	607.92	1130.37	600.49	913.01
2 часа	1075.25	1421.98	1053.99	1407.08
3 часа	1686.95	2021.15	1449.92	1972.8
4 часа	1930.65	2606.84	1813.75	2514.87
5 часов	2334.99	3160.31	2185.79	3017.65
6 часов	2712.56	3698.21	2528.07	3488.02
24 часа			7828.4	9680.91

Примечание: мы хотели увидеть, будут ли наблюдаться различия при добавлении 400 мг геля.

ФИГ. 21



400 мг

√Время (минуты)	Диффузия (мкг/см ²)
7.75	542.24
10.95	1042.73
12.88	1395.43
17.75	2432.99
18.97	2694.41

1 грамм

√Время (минуты)	Диффузия (мкг/см ²)
7.74	607.92
10.95	1075.25
14.32	1686.95
15.49	1930.65
17.32	2334.99
18.97	2712.56

ФИГ. 22