

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 9. 6. 2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/138 851
60/138 854, 60/139 323
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 11. 6. 1999
11. 6. 1999, 11. 6. 1999
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: US, US, US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 4. 4. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 4/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/US00/15834
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO00/15834

(11), (21) Číslo dokumentu:

1821-2001

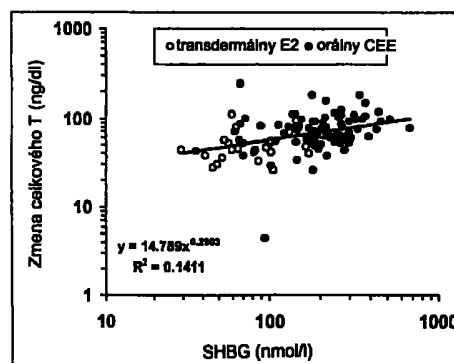
(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

A61K 31/56(71) Prihlasovateľ: **WATSON PHARMACEUTICALS, INC., Corona, CA, US;**(72) Pôvodca: **Rosario-Jansen Theresa, Loveland, OH, US;**
Mazer Norman A., Salt Lake City, UT, US;(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**(54) Názov **Kit na zlepšenie zdravotného stavu žien**

(57) Anotácia:

Kit na zlepšenie zdravotného stavu žien so zvýšenými hladinami globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG) alebo žien, ktoré dostávajú estrogénový doplnok, prostredníctvom neorálneho podávania účinného množstva androgénneho steroidu. Okrem toho predložený vynález poskytuje prostriedky, spôsoby a kity na súčasné podávanie účinného množstva orálne podávaného estrogénu a účinného množstva neorálne podávaného androgénneho steroidu ženám, ktoré potrebujú dopĺňanie estrogénov. Obrázok 1 znázorňuje zmenu hladiny celkového testosterónu oproti základnej hladine SHBG v priebehu aplikácie transdermálnej testosterónovej náplasti (300 µg/deň, nominálne dodávanie) pacientkám, ktoré súčasne dostávali transdermálne estradiol alebo orálne konjugované koňské estrogény. Obrázok 2 znázorňuje zmenu hladiny voľného testosterónu oproti základnej hladine SHBG v priebehu aplikácie transdermálnej testosterónovej náplasti (300 µg/deň, nominálne dodávanie) pacientkám, ktoré súčasne dostávali transdermálne estradiol alebo orálne konjugované koňské estrogény.



Kit na zlepšenie zdravotného stavu ženy

Oblasť techniky

Tento vynález sa vo všeobecnosti týka podávania androgénov ženám. Z toho vyplýva, že tento vynález zahŕňa oblasti farmaceutických vied a medicíny.

Táto prihláška si nárokuje prioritu s US predbežných patentových prihlášok č: 60/138851, 60/138854 a 60/139323, z ktorých každá bola podaná 11. júna 1999. Každá z týchto prihlášok je tu zahrnutá jej citáciou.

Doterajší stav techniky

Je známe, že funkčná hladina androgénnych hormónov u žien podporuje pohlavné zdravie a aktivitu, pocit pohody, maximalizuje objem a funkciu svalstva a inhibuje stratu kostnej hmoty. Okrem toho môže funkčná hladina androgénnych hormónov podporovať kardiovaskulárne a koronárne zdravie, zníženie bolestivosti prsníkov, zníženie vazomotorickej nestability, môže modulovať imunitnú funkciu, posilniť určité kognitívne schopnosti, zlepšiť urogenitálne zdravie, redukovať vedľajšie účinky súvisiace s doplňovaním estrogénu a poskytnúť priame neuroprotektívne účinky.

Dosiahnutie funkčných hladín androgénnych hormónov u žien, ako napríklad testosterónu, môže byť ovplyvňované sérovými koncentráciami globulínu viažuceho pohlavné hormóny (SHBG). SHBG je proteín produkovaný pečeňou, ktorý viaže pohlavné hormóny, ako napríklad testosterón a estradiol, v krvi. Pohlavné hormóny naviazané na SHBG sú vo všeobecnosti "nefunkčné", tzn. nie sú dostupné na vykonávanie biologického účinku na receptoch pohlavných hormónov v cieľových tkanivách a/alebo sa vyriedňujú z krvi.

Použitie orálnych estrogénov zvyšuje sérové hladiny SHBG. SHBG hladiny sú zvýšené aj pri rôznych stavoch, napr. hypertyroidizme a v tehotenstve a pri podávaní určitých iných liečiv, napr. anti-spazmatík. Zvýšené SHBG hladiny menia hladiny androgénnych hormónov a dávky potrebné na dosiahnutie funkčných hladín.

Predložený vynález poskytuje spôsoby, prostriedky a kity na dosiahnutie funkčných hladín androgénnych steroidov u žien so zvýšenými hladinami SHBG, a tým na zlepšenie ich zdravotného stavu.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je kit na zlepšenie zdravotného stavu ženy, ktorá má zvýšenú alebo podstatne zvýšenú hladinu globulínu viažuceho pohlavné hormóny - SHBG, ktorý obsahuje neorálnu dávkovú formu androgénneho steroidu v množstve dostatočnom na poskytnutie terapeutického účinku v prítomnosti zvýšenej alebo podstatne zvýšenej hladiny SHBG.

Z toho vyplýva, že predložený vynález poskytuje spôsob a kit na zlepšenie zdravia ženy, ktorá dostáva orálny estrogénový doplnok. Okrem toho predložený vynález poskytuje spôsob a kit na zlepšenie zdravia ženy, ktorá potrebuje orálny estrogénový doplnok.

V jednom uskutočnení takého spôsobu zahŕňajú neorálne podávanie androgénneho steroidu v množstve, ktoré je dostatočné na poskytnutie terapeutického účinku v prítomnosti zvýšenej alebo podstatne zvýšenej hladiny SHBG. V inom uskutočnení takého spôsobu zahŕňajú neorálne podávanie androgénneho steroidu v množstve, ktoré je dostatočné na poskytnutie terapeutického účinku v prítomnosti orálneho podávania estrogénu. V ešte inom uskutočnení takého spôsobu zahŕňajú súčasné podávanie účinného množstva orálne podávaného estrogénu a množstva neorálne podávaného androgénneho steroidu, ktoré je dostatočné na poskytnutie terapeutického účinku v prítomnosti orálneho podávania estrogénu.

Príklady konkrétnych androgénnych steroidov, ktoré môžu byť využité, zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na: testosterón, metyltestosterón, androsténdión, adrenosterón, dehydroepiandrosterón, oxymetolón, fluoxymesterón, metándrostenolón, testolaktón, pregnenolón, 17 α -metylnortesterón, noretándrolón, dihydrotestosterón, danazol, androsterón, nandrolón, stanozolol, etylestrenol, oxandrolón, bolasterón a mesterolón, testosterónpropionát, testosterónacypionát, testosterónfenylacetát a testosterónenantát, testosterónacetát, testosterónbuciklát,

testosterónheptanoát, testosteróndekanoát, testosterónkaprát, testosterónizokaprát, ich izoméry a deriváty a ich kombinácie.

Množstvo androgénneho steroidu, ktorá sa má podávať, môže byť merané podľa niekoľkých odlišných parametrov. V jednom uskutočnení môže byť podávaným množstvom androgénneho steroidu také množstvo, ktoré je dostatočné na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku celkovej testosterónovej sérovej hladiny v rozsahu od približne 15 ng/dl do približne 1000 ng/dl. V inom predmete predloženého vynálezu môže byť podávaným množstvom androgénneho steroidu množstvo dostatočné na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku sérovej hladiny voľného testosterónu v rozsahu od približne 0,5 pg/ml do približne 30 pg/ml. V ďalšom predmete predloženého vynálezu môže byť podávaným množstvom androgénneho steroidu množstvo, ktoré je dostatočné na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine biologicky dostupného testosterónu v rozsahu od približne 1 ng/dl do približne 70 ng/d. V ešte inom uskutočnení predloženého vynálezu môže byť podávaným množstvom androgénneho steroidu množstvo, ktoré je dostatočné na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa testosterónovej dávke najmenej približne 50 µg/deň.

Príklady konkrétnych estrogénov, ktoré môžu byť využité v spojitosti so spôsobom podľa predloženého vynálezu, zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na: 17β-estradiol, 17α-estradiol, konjugovaný koňský estrogén, esterifikovaný estrogén, mikronizovaný estradiol, natriumestrogénsulfát, etinylestradiol, estrón, tibolón, selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERM's), fytoestrogény, ich izoméry a deriváty a ich kombinácie. V jednom predmete vynálezu môže byť podávaným množstvom estrogénu dávka dostatočná na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku dávky konjugovaného koňského estrogénu v rozsahu od približne 0,2 do približne 3,0 mg/deň.

V spôsoboch podľa predloženého vynálezu môžu byť využívané rôzne formy neorálneho podávania androgénu vrátane, ale bez obmedzenia na: topické podávanie alebo parenterálne podávanie alebo ich kombináciu. V jednom aspekte zahŕňajú, bez obmedzenia, formy topického podávania transdermálne alebo transmukózne alebo podjazykové podávanie alebo ich kombináciu. V inom aspekte

zahŕňajú, bez obmedzenia, formy parenterálneho podávania intramuskulárnu injekciu alebo podkožnú implantáciu alebo ich kombináciu.

Ak je to želateľné, môže byť spolu s androgénnym steroidom a estrogénom podávaný progestín. V jednom aspekte môže byť progestín podávaný v množstve dostatočnom na poskytnutie endometriálnej bezpečnosti počas orálneho podávania estrogénu. V inom uskutočnení môže byť progestín podávaný v množstve dostatočnom na poskytnutie účinnej antikoncepcie.

Existuje veľa indikátorov zlepšenia zdravotného stavu, ktoré môže nastať ako výsledok spôsobu podľa vynálezu. Sú to najmä, ale bez obmedzenia, obnovenie, posilnenie, zlepšenie alebo prevencia charakteristík, akými sú napríklad: sexuálna túžba, frekvencia sexuálnej aktivity, stimulácia pohlavných orgánov, schopnosť dosiahnuť orgazmus, radosť pri sexuálnej aktivite, vitálna energia, pocit životnej pohody, nálada a pocit emocionálnej pohody, plachosť, kognitívne schopnosti, objem a funkcia svalov, zloženie tela, hustota minerálov v kostiach, stav kože a vlasov, pubické ochlpenie, urogenitálna atrofia, vaginálna suchosť, suché oči, zdravie pri autoimunitných stavoch, vazomotorická nestabilita, bolestivosť prsníkov, symptómy premenštruačného syndrómu a ich kombinácie.

A. Definície

V opise a nárokoch predloženého vynálezu bude používaná nasledujúca terminológia.

Jednotné číslo zahŕňa aj množné číslo, ak z kontextu jasne nevyplýva iné. Takže napríklad odvolanie sa na "transdermálnu náplasť" zahŕňa odvolanie sa na jednu alebo viac takýchto transdermálnych náplastí a odvolanie sa na "estrogén" zahŕňa odvolanie sa na jeden alebo viac takýchto estrogénov.

"Pohlavný hormón" označuje akýkoľvek hormón, ktorý ovplyvňuje rast alebo funkciu rozmnožovacích orgánov alebo vývin sekundárnych pohlavných znakov. V jednom uskutočnení pohlavné hormóny zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na androgény, estrogény, progestíny a iné hormóny, ktoré sú známe v oblasti.

"Androgénny steroid" alebo "androgén" označuje steroid, prirodzený alebo syntetický, ktorý vykazuje svoju biologickú alebo farmakologickú aktivitu primárne tým, že sa viaže na androgénové receptory. Príklady zahŕňajú, ale nie sú

obmedzené na: testosterón, metyltestosterón, androsténdión, adrenosterón, dehydroepiandrosterón, oxymetolón, fluoxymesterón, metándrostenolón, testolaktón, pregnenolón, 17 α -metylnortestosterón, noretándrolón, dihydrotestosterón, danazol, androsterón, nandrolón, stanozolol, etylestrenol, oxandrolón, bolasterón, mesterolón, testosterónpropionát, testosterónpropionát, testosterónfenylacetát a testosterónenantát, testosterónacetát, testosterónbuciklát, testosterónheptanoát, testosteróndekanoát, testosterónkaprát, testosterónizokaprát, ako aj ich estery, deriváty, prekursorov a izoméry.

"Testosterón" označuje zlúčeninu, ktorej IUPAC meno je (17 β)-17-hydroxy-androst-4-én-3-ón, a Δ^4 -androstén-17 β -ol-3-ón, ako aj ich izoméry. Testosterón je uvedený v Merck indexe pod číslom 9322 na strane 1569, v 12. vydaní (1996).

Výrazy "estrogén" a "estrogénny hormón" označujú akúkoľvek látku, prirodzenú alebo syntetickú, ktorá vykazuje biologickú alebo farmakologickú aktivitu primárne tým, že sa viaže na estrogénové receptory. Príklady zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na: 17- β -estradiol, 17- α -estradiol, estriol, estrón a fytoestrogény. Z týchto estrogénov môžu byť vytvorené deriváty alebo môžu byť modifikované tak, aby vytvorili napríklad konjugované koňské estrogény, esterifikované estrogény, etinyl estradiol, atď. Príklady esterifikovaných estrogénov zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na: estradiol-3,17-diacetát, estradiol-3-acetát, estradiol-17-acetát, estradiol-3,17-divalerát, estradiol-3-valerát, estradiol-17-valerát. Zahŕnuté sú aj selektívne modulátory estrogénových receptorov (SERMS), napríklad raloxifén, ktorý je dostupný pod ochrannou známkou Evista® od firmy Eli Lilly, a podobne. Estrogény môžu byť aj vo forme solí (napr. ako natriumestrogénsulfát), izomérov alebo prekursorov.

Zahŕnuté sú aj fytoestrogény, čo sú estrogény odvodené z rastlín. Izoflavóny sú jednou hlavnou formou fytoestrogénu a majú spoločnú difenolovú štruktúru, ktorá sa podobá štruktúre účinných syntetických estrogénov, ako napríklad diethylstilbetrolu a hexestrolu. Hlavné izoflavóny zachádzajúce sa u ľudí zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na genisteín, diadzeín a equol.

"Orálne estrogény" označujú akýkoľvek estrogén, ktorý je v dávkovej forme vhodnej na orálne podávanie. Príkladmi orálnych estrogénov sú konjugované koňské estrogény, esterifikované estrogény a mikronizovaný estradiol. Komerčne

dostupné orálne estrogénové produkty zahŕňajú konjugované koňské estrogény dostupné pod obchodným označením Premarin® od firmy Wyeth-Ayerst Laboratories, esterifikované estrogény dostupné pod obchodným označením Estratab® od firmy Solvay Pharmaceuticals a mikronizovaný 17-β estradiol dostupný pod obchodným označením Estrace® od firmy Bristol Meyers Squibb.

"Progestín" alebo "progestogén" označujú akúkoľvek látku, prirodzenú alebo syntetickú, ktorá vykazuje biologický alebo farmakologický účinok primárne tým, že sa viaže na progestínové receptory. Príklady zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na: progesterón, medroxyprogesterón acetát, noretíndrón a noretíndrón acetát, ich estery, deriváty, prekursori a izoméry. Progestín sa podáva ženám na dosiahnutie rôznych účinkov. Príklady, bez obmedzenia, zahŕňajú poskytnutie endometriálnej bezpečnosti v priebehu súčasného podávania estrogénu a poskytnutie účinnej antikoncepcie. Hoci množstvo progestínu potrebné na dosiahnutie takýchto účinkov môže byť medzi jednotlivými ženami rôzne, pre priemerného odborníka v oblasti sú dobre známe spôsoby stanovovania vhodného alebo účinného množstva progestínu na dosiahnutie plánovaného účelu alebo účinku.

"Globulín viažuci pohlavné hormóny" alebo "SHBG", známy aj ako proteín viažuci pohlavné hormóny (SHBP) a globulín viažuci testosterónový estradiol (TeBG), označujú sérový proteín, ktorý viaže rôzne pohlavné hormóny s vysokou afinitou (pozri tabuľku 1; od Dunn a ďalší, Transport of Steroid Hormones: Binding of 21 Endogenous Steroids to Both Testosterone-Binding Globulin and Corticosteroid-Binding Globulin in Human Plasma, J. Clinical Endocrinology and Metabolism, zv. 53: 58-67 (1981)). V tabuľke 1, nižšie, sú uvedené väzobné afinitné konštanty (K hodnoty) pre konkrétne pohlavné hormóny a SHBG (upravené z Dunn a ďalší, 1981).

Tabuľka 1

Pohlavný hormón	K (10^6 liter/mol)
Androstándiol	1300
Androsténdiol	1500
Androsténdión	29

Androsterón	14
Dehydroepiandrosterón	66
Dihydrotestosterón	5500
Estradiol	680
Estriol	4,3
Estrón	150
Progesterón	8,8
17-hydroxyprogesterón	9,9
Testosterón	1600

Na účely tejto prihlášky predstavujú SHBG väzobné afinitné konštanty, ktoré presahujú približne 1×10^6 liter/mol, vysoko afinitné viazanie.

Štruktúra a pravdepodobné funkcie SHBG boli opísané a charakterizované. Pozri napríklad Rosner a ďalší, Sex Hormone-Binding Globulin Mediates Steroid Hormone Signal Transduction at the Plasma Membrane, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., zv. 69:481-5 (1999); Petra, P.H. The plasma Sex Steroid Binding Protein (SBP or SHBG). A Critical Review of Recent Developments on the Structure, Molecular Biology, and Function, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., zv. 40:735-53 (1991). Na kvantifikáciu sérových koncentrácií SHBG boli používané rôzne metódy vrátane precipitácie síranom amónnym, gélovej filtrácie, rovnovážnej dialýzy, dextránom potiahnutého živočíšneho uhlia a rádioimunologického testu. Pozri napríklad Khan a ďalší, Radioimmunoassay for Human Testosterone-Estradiol-Binding Globulin, J. Clinical Endocrinology and Metabolism, zv. 54:705-710 (1982). Použitím overeného monoklonálneho imunologického rádiometrického testu (Endocrine Sciences, Calabassas Hills, CA) sa zistilo, že priemerná sérová hladina SHBG u zdravých premenopauzálnych žien je 84 nmol/liter a normálne je v rozsahu od 36 do 185 nmol/liter. Je známe, že sérové hladiny SHBG sú zvýšené u žien ošetrovaných s orálnymi estrogénmi, orálnymi antikoncepčnými prípravkami obsahujúcimi estrogén, klomifénom, tamoxifénom, raloxifénom, fenytoínom a valproátom sodným, ako aj u žien, ktoré sú tehotné, hypertyroidné, majú chronické ochorenie pečene a HIV-infekciu. Pozri napríklad Bond a ďalší, Sex Hormone Binding Globulin in Clinical

Perspective, Acta. Obstet. Gynecol. Scand., zv. 66:255-262 (1987); Miller a ďalší, Transdermal Testosterone Administration in Women with Acquired Immuno-deficiency Syndrom Wasting: A Pilot Study, J. of Clinical Endocrinology and Metabolism, zv. 83: 2717-2725 (1998).

"Podávanie" označuje spôsob, ktorým sa liečivo prezentuje subjektu. Podávanie sa môže uskutočňovať rôznymi spôsobmi dobre známymi v oblasti techniky, ako napríklad orálnymi a neorálnymi metódami.

"Orálne podanie" sa môže dosiahnuť prehĺtnutím, požúvaním alebo vysatím orálnej dávkovej formy obsahujúcej liečivo. "Neorálne podávanie" predstavuje akýkoľvek spôsob podávania, pri ktorom liekový prostriedok nie je poskytnutý v tuhej alebo kvapalnej orálnej dávkovej forme, pričom takáto tuhá alebo kvapalná dávková forma sa tradične považuje za formu, ktorá vylučuje a/alebo dodáva podstatnú časť liečiva do gastrointestinálneho traktu za ústnou a/alebo bukalnou dutinou. Takéto tuhé dávkové formy zahŕňajú bežné tablety, kapsuly, poťahované tablety, atď., ktoré v podstate nevylučujú liečivo v ústach alebo v ústnej dutine.

Je zrejmé, že mnohé orálne kvapalné dávkové formy, ako napríklad roztoky, suspenzie, emulzie, atď., a niektoré orálne tuhé dávkové formy môžu vylučovať určité množstvo liečiva do úst alebo do ústnej dutiny v priebehu prehĺtania týchto formulácií. Avšak vďaka veľmi krátkemu tranzitu cez ústa alebo ústnu dutinu, je liečivo vylučované z týchto formulácií do úst alebo ústnej dutiny považované za minimálne alebo nepodstatné. Takže bukalne náplaste, adhezívne filmy, podjazykové tabletky a pleťové vody, ktoré sú navrhnuté na vylučovanie liečiva do úst, sú pre účely predloženej prihlášky neorálnymi prostriedkami.

Takže výraz "neorálny" zahŕňa parenterálne, topické, inhalačné, implantátové, očné, nosné a vaginálne alebo rektálne formulácie a podávania. Navyše výraz "neorálny" zahŕňa implantátové formulácie bez ohľadu na fyzikálnu lokalizáciu implantácie.

"Parenterálne" podávanie je možné dosiahnuť injekciou liekového prostriedku intravenózne, intraarteriálne, intramuskulárne, intratekálne alebo subkutánne, atď.

"Topická formulácia" znamená prostriedok, v ktorom môže byť umiestnené liečivo na priamu aplikáciu na povrch kože, a z ktorého sa uvoľňuje účinné množstvo liečiva. Príklady topických formulácií zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na

masti, krémy, gély, transdermálne náplaste, spreje, vaginálne krúžky a pasty. "Transdermálny" označuje spôsob podávania, ktorý uľahčuje prenos liečiva cez povrch kože, pričom transdermálny prostriedok sa podáva na povrch kože.

Transdermálne podávanie sa môže uskutočňovať aplikovaním, natretím, navinutím, pripojením, naliatím, natlačením, namastením, atď. transdermálneho prípravku na povrch kože. Tieto a ďalšie spôsoby podávania sú v oblasti veľmi dobre známe.

"Transdermálny dodávací systém", "transdermálne náplaste" alebo jednoducho "náplaste" označujú matricu alebo typ dodávacieho zariadenia so zásobníkom kvapaliny, ktoré sa používajú na transdermálne dodávanie definovaných dávok látky v priebehu konkrétnej aplikačnej periódy.

Jedným príkladom transdermálnej náplaste na podávanie androgénneho steroidu podľa tohto vynálezu je matricová náplasť, ktorá sa skladá z krycej zadnej strany, ktorá je nepriepustná pre androgénne steroidy a vymedzuje predný alebo horný povrch náplasti, a tuhú alebo polotuhú matricovú vrstvu, ktorá obsahuje homogénnu zmes hormónu, polymérneho nosiča citlivého na tlak a voliteľne jednu alebo viac posilňovačov priepustnosti kože. Matricové náplasti sú známe v oblasti transdermálneho dodávania liečiv. Neobmedzujúce príklady adhezívnych matricových transdermálnych náplastí sú opísané alebo uvedené v US patentoch č. 5122383 a 5460820, ktoré sú tu kompletne zahrnuté ich citáciou.

Ďalším príkladom transdermálnej náplasti na podávanie androgénneho steroidu podľa tohto vynálezu je náplasť typu kvapalného zásobníkového systému (LRS), ktorá obsahujú androgén a iné voliteľné zložky, ako napríklad posilňovač priepustnosti, v nosičovom vehikule. Nosičové vehikulum obsahuje tekutinu s požadovanou viskozitou, ako napríklad gél alebo masť, ktorá je formulovaná výlučne v zásobníku s nepriepustnou zadnou stranou a permeabilnou membránou, ktorá je v kontakte s kožou, alebo membránovým adhezívnym laminátom poskytujúcim difúzny kontakt medzi obsahmi zásobníka a kožou. Pri aplikácii sa odstráni stiahnuteľný vylučovací obal a náplasť sa prilepí na povrch kože. LRS náplaste sú známe v oblasti transdermálneho dodávania liečiv. Neobmedzujúce príklady LRS transdermálnych náplastí sú opísané alebo uvedené v US patentoch č. 4849224, 4983395, ktoré sú tu kompletne zahrnuté ich citáciou.

Výrazy "koža", "povrch kože", "epidermis" a podobné, ktoré sa tu používajú zameniteľne, označujú nie len vonkajšiu kožu subjektu zahŕňajúcu epidermis, ale aj slizničné povrchy, do ktorých sa môže podávať liekový prostriedok. Príklady slizničných povrchov zahŕňajú sliznicu respiračného povrchu (vrátane nosného a pľúcneho), orálneho povrchu (ústneho a bukálneho), vaginálneho, introitálneho povrchu, povrchu pier a rektálneho povrchu. Takže výraz "transdermálny" zahŕňa aj výraz "transmukózný".

"Súčasné podávanie" a podobné výrazy označujú podávanie viacerých látok jednému jedincovi, buď simultánne alebo za sebou. Takže vo vzťahu k estrogénu a androgénu, výraz zahŕňa akúkoľvek situáciu, v ktorej ženy dostávajú orálne estrogén a neorálne androgén. Z výrazu nevyplýva, že estrogén a androgén musia byť podávané naraz. Naopak, pokiaľ žena dostáva orálne estrogén, podanie neorálneho androgénu bude spadať do danej definície "súčasného podávania". Treba poznamenať, že estrogén a androgén nemusia byť poskytnuté ako jeden produkt alebo rovnakým spôsobom, aby boli "súčasne podávané".

Výrazy "formulácia" a "prostriedok" sa tu používajú zameniteľne. Výrazy "farmaceutická látka" a "liečivo" sa tu tiež používajú zameniteľne na označenie farmakologicky účinnej látky alebo prostriedku. Tieto odborné výrazy sú dobre známe vo farmaceutickej a medicínskej oblasti.

"Celková sérová hladina", "celková krvná hladina" a "endogénna sérová hladina" označujú celkové sérové hladiny androgénu alebo estrogénu vrátane všetkých androgénov alebo estrogénov naviazaných na proteín a voľných. Niektoré proteíny, ako napríklad albumín, viažu androgén alebo estrogén s nízkou afinitou, pri ktorej sú tieto pohlavné hormóny funkčné (biologicky dostupné) (tzn. produkujú ich známy alebo zamýšľaný biologický účinok). Na druhej strane, niektoré proteíny, ako napríklad SHBG, viažu androgén alebo estrogén s vysokou afinitou a znefunkčujú ich. Pre priemerného odborníka v oblasti je zrejmé, ako merať a charakterizovať tieto typy viazaní. Pozri napríklad Dunn a ďalší.

Takže výraz "celková testosterónová sérová hladina" označuje sumár: (1) voľného testosterónu; (2) testosterónu, ktorý je slabo naviazaný na sérové proteíny, ako napríklad testosterónu naviazaného na albumín; a (3) testosterónu, ktorý je

silno naviazaný na vysoko afinitné sérové proteíny, ako napríklad testosterónu naviazaného na SHBG.

Výraz "naviazaný na proteín" zahŕňa všetky typy naviazania na proteín.

Celkový sérový testosterón je možné merať známymi testovacími technikami, ako napríklad rádioimunologickým testom (RIA). Pozri napríklad RIA postup používaný spoločnosťou Endocrine Sciences, Inc. (Calabassas Hills, CA). Tento postup je založený na zverejnenom RIA teste od Furuyama a ďalší, Radioimmunoassay for Plasma Testosterone, Steroids. 1970; 16:415-428. Použitím tejto testovacej metódy podľa Endocrine Sciences, Inc. bolo publikované (Miller a ďalší, 1998), že normálny rozsah celkových sérových hladín testosterónu meraných u zdravých premenopauzálnych žien je 14 až 54,3 ng/dl.

"Hladina endogénneho voľného testosterónu" alebo "fyziologická hladina voľného testosterónu" má označovať sérovú hladinu voľného testosterónu (FT), ktorá sa normálne nachádza u dospelých žien bez symptómov spojených s deficienciou testosterónu a/alebo nadbytkom testosterónu a/alebo symptómami nevyváženosti estrogén/androgén.

"Biologicky dostupný", "sérový biologicky dostupný" a podobné výrazy označujú androgén alebo estrogén, ktorý nie je naviazaný na SHBG. Preto je za biologicky dostupný pre tkanivá považovaný androgén, ktorý je "voľný" (nenaviazaný) alebo "slabo naviazaný na" (ľahko disociuje) sérový albumín. Kvôli vysokej väzobnej kapacite (nemožno ju nasýtiť) albumínu voči testosterónu, bude vo všeobecnosti sérová koncentrácia testosterónu naviazaného na albumín proporcionálna ku koncentrácii voľného testosterónu. Proporčný faktor zodpovedá produktu albumín-testosterónovej väzobnej konštanty ($3,6 \times 10^4$ l/mol) a koncentrácii sérového albumínu (vyjadrenej ako mol/l). Pozri Vermeulen a ďalší, A Critical Evaluation of Simple Methods for Estimation of Free Testosterone in Serum, J. of Clinical Endocrinology and Metabolism, zv. 84:3666-3672 (1999). Keďže koncentrácia sérového albumínu sa udržiava v rámci relatívne úzkeho rozsahu (napr. 4 až 5 g/dl; $5,8 \times 10^{-4}$ až $7,6 \times 10^{-4}$ mol/liter), tento proporčný faktor má hodnotu približne 22. V dôsledku tohto vzťahu môže byť koncentrácia biologicky dostupného testosterónu približne 23 násobkom koncentrácie voľného testosterónu nezávisle na koncentráciách celkového testosterónu a SHBG.

Koncentrácia biologicky dostupného testosterónu je bežne meraná použitím spôsobu precipitácie so síranom amónnym. Pozri napríklad Nankin a ďalší, Daytime Titters of Testosterone, LH, Estrone, Estradiol, and Testosterone-Binding Protein: Acute Effects of LH and LH-Releasing Hormone in Men, J. Clinical Endocrinology Metabolism, zv. 41: 271-81 (1975). Použitím tohto spôsobu bolo prostredníctvom Endocrine Sciences, Inc. publikované, že normálny rozsah hladín biologicky dostupného testosterónu, ktoré boli merané u zdravých premenopauzálnych žien, je 1,6 až 12,7 ng/dl alebo približne 2 až 13 ng/dl.

"Voľný", "nenaviazaný" alebo podobné výrazy označujú androgén alebo estrogén, ktorý nie je pripojený na žiadny proteín, ako napríklad SHBG alebo albumín. Takže androgén alebo estrogén, ktorý nie je naviazaný na proteín, je považovaný za "voľný".

Ako neobmedzujúci príklad zahŕňajú výrazy ako "voľný testosterón", "nenaviazaný testosterón", "sérový voľný testosterón", testosterón v sére, ktorý nie je naviazaný na proteín. Hladiny sérového voľného testosterónu je možné merať rôznymi laboratórnymi metódami vrátane rovnovážnej dialýzy, ultrafiltrácie, analógovej RIA metódy a výpočtom z hladín celkového testosterónu, SHBG a albumínu. Pozri napríklad Winters a ďalší, The Analog Free Testosterone Assay: Are the Results in Men Clinically Useful?, Clinical Chemistry zv. 44: 2178-2182 (1998); pozri aj Vermeulen a ďalší (1999). V súčasnosti sa rovnovážna dialýza považuje za metódu poskytujúcu najpresnejšie výsledky. Pozri Mathor a ďalší, Free Plasma Testosterone Levels During the Normal Menstrual Cycle, J. Endocrinol Invest zv. 8: 437-41 (1985). Použitím tejto metódy sa prostredníctvom Endocrine Sciences, Inc. publikovalo, že normálny rozsah hladín voľného testosterónu meraných u zdravých premenopauzálnych žien je 1,3 až 6,8 pg/ml alebo približne 2 až 7 pg/ml.

"Žena" označuje ľudskú osobu ženského pohlavia, ktorej akýmkoľvek spôsobom prináša úžitok pridávanie androgénu alebo estrogénu. V jednom uskutočnení môže byť žena v menopauze následkom veku, ooforektómie alebo zlyhania vaječníkov. V inom uskutočnení môže žena dostávať orálne estrogény poskytujúce užitočné účinky, ako napríklad predchádzanie alebo zastavenie úbytku kostnej hmoty, predchádzanie alebo zastavenie zmien v krvných lipidoch, ktoré

môžu inak predisponovať ženu na kardiovaskulárne ochorenie. V ešte inom uskutočnení žena vykazuje nedostatok alebo nevyváženosť estrogénových a androgénnych hormónov. V ešte inom uskutočnení žena môže dostávať orálne estrogény ako antikoncepciu.

"Zlepšenie zdravotného stavu" označuje zníženie, zlepšenie alebo predchádzanie výskytu a/alebo intenzity symptómov spojených s deficienciou androgénnych steroidov. Príklady takýchto symptómov zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na: sexuálnu dysfunkciu, ktorá môže byť manifestovaná ako strata sexuálnej túžby, zníženie citlivosti voči sexuálnej stimulácii, utlmenie schopnosti navodiť orgazmus a zníženie kapacity orgazmu; zníženie životnej energie; depresívnu náladu; zníženie pocitu životnej pohody; zvýšenie plachosti; stratu hmoty a funkcie svalov; nevýhodné zloženie tela, tzn. zníženie pomeru tuku a hmotnosti; stenčenie a stratu pubického ochĺpenia; urogenitálnu atrofiu; suché a krehké vlasy; suchú pokožku; zníženie kognitívnych schopností; suché oči; autoimunitný fenomén a ich kombináciu.

Zvýšenie alebo zníženie, čo sa týka prítomnosti a intenzity takýchto symptómov, môže byť určované rôznymi spôsobmi známymi v oblasti na hodnotenie každého konkrétneho symptómu. Napríklad, sexuálna funkcia u žien sa môže hodnotiť použitím samohodnotiaceho dotazníka, akým je napríklad Stručný index sexuálnej funkcie pre ženy (Taylor a ďalší, 1994); Derogatisov rozhovor o sexuálnom fungovaní, Derogatis, L., The Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF/DISF-SR): an introductory report, J. Sex. Marital Ther. Winter 23(4): 291-304 (1997); a iné dotazníky, ako napríklad Derogatis a ďalší, Psychological assessment measures of human sexual functioning in clinical Trials, Int. J. Impot. Res., 10. máj, dod. 2:S13-20 (1998); ako aj prostredníctvom spôsobov merania prietoku krvi pohlavnými orgánmi (Laan 1998). Svalová hmota, zloženie tela a hustota minerálov v kostiach sú bežne merané použitím merania absorpcie röntgenového žiarenia s duálnou energiou (DEXA). Náladu, pocit pohody a neurokognitívnu funkciu je možné merať prostredníctvom Beckovho katalógu depresí (Beck a ďalší, 1961), všeobecného fyziologického indexu pohody (Dupuy 1984) a prostredníctvom sady testov neurokognitívnych funkcií. Syndróm suchých očí je možné stanoviť testami funkcie slz, napr. testom osmolality, objemovým testom, testom na rýchlosť

prietoku, Shirmerovým testom použitím umelých slzných prípravkov a subjektívnymi dotazníkmi. Pozri napríklad Mathers a ďalší, Menopause and Tear Function: The Influence of Prolactin and Sex Hormones on Human Tear Production, Cornea zv. 17: 353-8 (1998). Funkciu imunity je možné stanoviť prostredníctvom titrov cirkulujúcich auto-protilátok počítaním CD4+ a CD8+ lymfocytov a symptomatológiou konkrétnych autoimunitných ochorení, napr. systémového lupus erythematosus, reumatoidnej artritídy, atď.

"Zvýšený", ako sa tu používa v súvislosti s SHBG hladinami, označuje sérovú koncentráciu SHBG meranú u danej ženy, ktorá je vyššia ako priemerná hodnota pre zdravé premenopauzálne ženy zverejnená klinickým laboratóriom, v ktorom sa meria SHBG. Napríklad, hodnota získaná použitím imunorádiometrickej testovacej metodológie podľa Endocrine Sciences použitím ich imunorádiometrického testu by bola považovaná za zvýšenú, ak by bola vyššia ako 84 nmol/liter. "Podstatne zvýšená" hladina SHBG označuje sérovú koncentráciu SHBG meranú u danej ženy, ktorá je vyššia ako horná hranica normálneho rozsahu pre zdravé premenopauzálne ženy zverejnená klinickým laboratóriom, v ktorom sa meria SHBG. Napríklad, hodnota získaná použitím imunorádiometrickej testovacej metodológie podľa Endocrine Sciences by bola považovaná za podstatne zvýšenú, ak by bola vyššia ako 185 nmol/liter. Vzhľadom na odlišné spôsoby používané na meranie SHBG v odlišných klinických referenčných laboratóriách a vzhľadom na zodpovedajúce odchýlky vo zverejnených priemerných hodnotách a normálnych rozsahoch, vyššie uvedené definície zvýšených a podstatne zvýšených hodnôt SHBG sú aplikovateľné na akúkoľvek overenú metódu so správne stanovenými normálnymi rozsahmi.

"Účinné množstvo" označuje množstvo látky, ktoré je dostatočné na dosiahnutie zamýšľaného účelu alebo účinku. Schopnosť dodávanej látky uskutočňovať jej naplánovanú úlohu môžu ovplyvňovať rôzne biologické faktory. Preto môže byť "účinné množstvo" závislé na takýchto biologických faktoroch. Ako neobmedzujúci príklad, žena so sérovou hladinou SHBG 225 nmol/l môže potrebovať väčšiu testosterónovú dávku na dosiahnutie zamýšľaného účinku ako žena so sérovou hladinou SHBG 100 nmol/l. Takže hoci môžu byť testosterónové dávky u takýchto žien rôzne, každá dávka by mala byť považovaná za "účinné

množstvo" pokiaľ dosiahne svoj požadovaný účinok. Stanovenie "účinného množstva" spadá do schopnosti priemerného odborníka v oblasti.

Veľa hodnotení sa môže uskutočňovať meraním dosiahnutia požadovaných účinkov v prípade dodania androgénu a estrogénu, ktoré sú dobre známe v oblasti. Takéto hodnotenia sa môžu uskutočňovať lekárom alebo inou kvalifikovanou zdravotníckou osobou a môžu zahŕňať fyzické vyšetrenie, krvné testy, atď.

"Terapeutický účinok" označuje požadovaný výsledok, ktorý sa dosiahol do určitého stupňa. V kontexte pridávania androgénu a estrogénu, ako je prezentované v predloženej prihláške vynálezu, je určitý počet želaných výsledkov označený ako "zlepšenie zdravotného stavu". V inom uskutočnení sa terapeutické účinky môžu dosiahnuť dodaním "účinného množstva" látky schopnej dosiahnuť požadovaný výsledok vo vybranom stupni. Hoci dosiahnutie terapeutických účinkov je možné merať prostredníctvom lekára alebo iného kvalifikovaného zdravotníckeho pracovníka použitím hodnotení známych v oblasti, je zrejmé, že individuálne odchýlky a individuálna odpoveď na liečbu môžu zapríčiniť, že dosiahnutie terapeutických účinkov je subjektívnym rozhodnutím.

Koncentrácie, množstvá, rozpustnosti a iné numerické údaje tu môžu byť prezentované vo forme rozsahov. Treba tomu rozumieť tak, že takýto rozsahový formát je používaný len kvôli jednoduchosti a stručnosti a mal by byť interpretovaný flexibilne, aby zahŕňal nie len numerické hodnoty explicitne uvedené ako hranice rozsahu, ale aj všetky jednotlivé numerické hodnoty alebo sub-rozsahy spadajúce do toho rozsahu, ako keby bola explicitne uvedená každá numerická hodnota a sub-rozsah.

Napríklad koncentračný rozsah 0,5 až 15 pg/ml by mal byť interpretovaný tak, aby nezahŕňal len explicitne uvedené hraničné koncentrácie 0,5 pg/ml a 15 pg/ml, ale aj jednotlivé koncentrácie v rámci tohto rozsahu, ako napríklad 0,5 pg/ml, 0,7 pg/ml, 1,0 pg/ml, 5,2 pg/ml, 11,6 pg/ml, 14,2 pg/ml a sub-rozsahy, ako napríklad 0,5 až 2,5 pg/ml, 4,8 až 7,2 pg/ml, 6 až 14,9 pg/ml, atď. Táto interpretácia by sa mala aplikovať bez ohľadu na šírku opísaného rozsahu alebo charakteristiky.

B. Vynález

Súčasný výskum ukázal, že androgény, a najmä testosterón, sa podstatne podieľajú na zdraví a pociť životnej pohody žien. Ebert a ďalší v US patente 5460820 v jednom uskutočnení opisujú prostriedok a spôsob na transdermálne podávanie testosterónu prostredníctvom náplastového dodávacieho systému. Tieto prostriedky a spôsoby udržiavajú hladiny sérového krvného celkového testosterónu vo "fyziologickom rozsahu" medzi približne 15 a 80 ng/dl prostredníctvom transdermálneho podávania testosterónu v množstve približne 50 až 500 µg/deň z testosterónovej matrice. Je zrejmé, že neorálne podávanie androgénov je bezpečnejšie pre pečeň a poskytuje trvalejšie dodávanie ako orálne spôsoby, keďže obchádza účinky prvého prechodného metabolizmu. Na druhej strane, orálne dodávané estrogény umožňujú zlepšenie sérového lipidového profilu. Zistilo sa však, že vyššie uvedené sérové hladiny celkového testosterónu u žien nemusia byť presným indikátorom terapeuticky účinných testosterónových hladín u žien so zvýšenou alebo podstatne zvýšenou hladinou SHBG, ako napríklad u žien dostávajúcich orálne estrogény.

Je známe, že naviazanie testosterónu na SHBG znižuje transport testosterónu do tkanív citlivých voči androgénom, tzn. do tkanív exprimujúcich androgénové receptory. Je tiež známe, že takéto naviazanie sa znižuje rýchlosť metabolického vytratenia testosterónu tak u mužov, ako aj u žien. Pozri napríklad Vermeulen a ďalší, Metabolic Clearance Rate and Interconversion of Androgens and the Influence of the Free Androgen Fraction, J. Clinical Endocrinology and Metabolism zv. 48: 320-326 (1979); Longcope a ďalší, Free Estradiol, Free Testosterone, and Sex Hormone-Binding Globulin in Perimenopausal Women, J. Clinical Endocrinology and Metabolism, zv. 64:513-518 (1987). V dôsledku vplyvu hladín SHBG na viazanie testosterónu a na vytratenie testosterónu, budú sérové hladiny celkového, voľného a biologicky dostupného androgénu, ktoré sa dosiahnu podávaním androgénu danému jedincovi, závislé na hladine SHBG u tohto jedinca. Avšak nie je možné presne predpovedať na základe súčasných vedomostí vplyv hladín SHBG na dosiahnuté sérové hladiny androgénu a sú potrebné experimentálne údaje.

Na poskytnutie takýchto údajov sa uskutočňovali farmakokinetické štúdie v troch skupinách žien v menopauze v dôsledku operácie, pričom im bol podávaný testosterón v dávke 300 µg/deň dvakrát týždenne v priebehu 7 dní prostredníctvom transdermálnej matricovej náplasti. Prvá skupina nedostávala žiadnu estrogénovú náhradnú terapiu (ERT) najmenej jeden mesiac, druhá skupina dostávala transdermálny estradiol (E2) v dávke 0,1 mg/deň a tretia skupina dostávala orálne konjugované koňské estrogény (CEE) v dávke 1,25 mg/deň. Merania SHBG hladiny, získané pred aplikáciou náplaste, a merania hladín celkového a voľného testosterónu, získané pred a v priebehu druhej aplikácie náplaste trvajúcej 3,5 dňa, sa uskutočňovali prostredníctvom Endocrine Sciences. V tabuľke 2 nižšie sú zhrnuté výsledné hormonálne údaje (priemer ± SEM) pre tri skupiny žien v menopauze v dôsledku operácie, ktoré participovali na tejto klinickej štúdii.

Treba poznamenať, že normálny rozsah hladín SHBG je 36 až 185 nmol/l použitím Endocrine Sciences testu. Okrem toho, zmeny v hladinách celkového testosterónu a voľného testosterónu predstavujú priemerné zmeny v čase oproti zmene základných hladín počas 3,5-dňovej aplikácie náplasti.

Tabuľka 2

Hormón (jednotka)	Žiadna ERT n = 19	Transdermálny E2 (0,1 mg/deň) n = 12	Orálny CEE (1,25 mg/deň) n = 13
SHBG (nmol/l)	85,6 ± 9,6	90,8 ± 12,9	226,3 ± 13,5
Zmeny celkovom T (ng/dl)	57,2 ± 4,4	53,6 ± 7,2	70,8 ± 9,6
Zmeny vo voľnom T (pg/ml)	4,60 ± 0,40	4,20 ± 0,70	2,56 ± 0,30

Vo vyššie uvedenej tabuľke: E2 znamená estradiol, T znamená testosterón, CEE znamená konjugované koňské estrogény

Ako je uvedené v tabuľke 2, priemerná hladina SHBG v orálnej estrogénovej skupine bola približne 2,5-krát vyššia ako v iných skupinách a presahovala hornú hranicu normálneho rozsahu. Hladiny SHBG v transdermálnej estrogénovej skupine boli porovnateľné s hladinami u žien, ktoré nedostávali estrogénovú náhradnú terapiu (ERT). Priemerné zvýšenie hladín celkového sérového testosterónu v

priebehu aplikácie náplaste, tzn. priemerná zmena v čase oproti základnej hladine, bola približne o 30 % vyššia v orálnej estrogénovej skupine v porovnaní s druhými dvoma skupinami.

Na rozdiel od toho, priemerné zvýšenie hladiny voľného sérového testosterónu v orálnej estrogénovej skupine bolo približne o 40 % nižšie ako v druhých dvoch skupinách. Z týchto zistení vyplýva, že prostredníctvom zníženia vytrácania testosterónu viedli zvýšené hladiny SHBG k zvýšeniu celkových sérových hladín testosterónu získaných v priebehu transdermálneho podávania testosterónu. Avšak napriek zvýšeniu celkových sérových hladín sú hladiny voľného sérového testosterónu, a tým, hypoteticky, hladiny biologicky dostupného sérového testosterónu, znížené prostredníctvom zvýšených hladín SHBG, pravdepodobne v dôsledku zvýšenia viazania sa testosterónu na SHBG. Tieto zistenia sú nové a neočakávané a nemohli by byť predpokladané na základe skorších štúdií.

Na ďalšiu ilustráciu nových účinkov SHBG na hladiny testosterónu sa jednotlivé zvýšenia celkového sérového testosterónu a voľného sérového testosterónu dosiahnuté počas transdermálneho podávania testosterónu v dávke 300 µg/deň ženám v menopauze v dôsledku operácie, ktoré dostávali transdermálne alebo orálne estrogén, zanesli do grafu vo vzťahu k jednotlivým hladinám SHBG na obrázku 1, respektíve 2. Ako je znázornené v logaritmickej stupnici, zvýšenia celkového sérového testosterónu rastú so zvyšujúcimi sa hladinami SHBG, zatiaľ čo zvýšenia voľného testosterónu klesajú so zvyšujúcimi sa hladinami SHBG.

Na ďalšiu ilustráciu nového a neočakávaného vplyvu zvýšených hladín SHBG na neorálne podávaný testosterón poskytuje tabuľka 3, nižšie, odhady rýchlosti dodávania testosterónu, ktorá je potrebná na dosiahnutie daného zvýšenia voľného testosterónu (FT) vyjadrené ako funkciu hladiny SHBG použitím mocnínovej regresnej rovnice uvedenej na obrázku 2. Ako je uvedené v tabuľke 3, dodávacia rýchlosť nevyhnutná na dosiahnutie daného zvýšenia (zmeny) vo FT významne rastie so zvyšovaním sa hladiny SHBG. Napríklad, dodávacia rýchlosť potrebná na dosiahnutie zvýšenia 15 pg/ml u pacientky, ktorej hladina SHBG je 700 nmol/l je odhadnutá na 2484 µg/deň, čo je podstatne vyššia hodnota, ako hodnota vyplývajúca z doterajšieho stavu techniky.

Tabuľka 3

SHBG (nmol/l)	50	84	100	200	400	600	700
Zmena FT (pg/ml)	Odhadnutá rýchlosť dodávania (µg/deň)						
1	55	69	74	98	131	155	166
2,5	139	172	185	245	328	388	414
5	277	344	369	492	656	777	828
10	554	687	739	985	1313	1553	1656
15	831	1031	1108	1477	1969	2330	2484

Pre vyššie uvedené rýchlosti dodávania je možné predpovedať zmeny v hladine celkového testosterónu (ng/dl) zodpovedajúce požadovanej zmene hladiny voľného testosterónu a hladiny SHBG použitím mocninovej regresnej rovnice uvedenej na obrázku 1. Tabuľka 4, nižšie, poskytuje ilustráciu takýchto predpovedaných hodnôt. Ako je uvedené v tabuľke 4, zmeny hladiny celkového testosterónu zodpovedajúce danej zmene hladiny voľného testosterónu významne rastú so zvyšujúcou sa hladinou SHBG. Napríklad v prípade zodpovedajúcom zmene voľného testosterónu 15 pg/ml u pacientky, ktoré hladina SHBG je 700 nmol/l (tzn. dodávaciu rýchlosť 2484 µg/deň) je predpokladané zvýšenie celkového testosterónu 820 ng/dl.

Tabuľka 4

SHBG (nmol/l)	50	84	100	200	400	600	700
Zmena FT (pg/ml)	Predpokladané zmeny v celkovom testosteróne (ng/dl)						
1	9	12	14	23	37	49	55
2,5	21	31	35	57	92	123	137
5	43	61	69	113	184	245	273
10	85	123	139	226	368	490	547
15	128	184	208	339	553	736	820

Je potrebné zdôrazniť, že pri extrapolácii zistení a predpokladov z tabuliek 2, 3 a 4 na konkrétnu pacientku, sa musí pripočítať pacientkina základná hladina testosterónu (tzn. hladina celkového alebo voľného testosterónu pred ošetrovaním) ku očakávanej zmene hladiny testosterónu následkom liečby. Pri jedincoch so subnormálnymi základnými hladinami budú konečné hladiny hormónu dosiahnuté liečbou blízke samotnej zmene.

Z vyššie uvedených zistení a predpokladov vyplýva, že podávanie androgénu ženám na orálnych estrogénoch alebo ženám, ktoré majú vo všeobecnosti zvýšené hladiny SHBG, by produkovalo hladiny voľného a/alebo biologicky dostupného testosterónu, ktoré by boli významne nižšie v porovnaní so ženami, ktoré sú na neorálnej estrogénovej terapii, alebo ktoré majú nízke alebo normálne hladiny SHBG. Okrem toho, ženy na orálnej estrogénovej terapii alebo ženy, ktoré majú vo všeobecnosti nízke alebo normálne hladiny SHBG, by potrebovali androgénové dávky, ktoré môžu presahovať dávky predtým považované za optimálne pre ženy s normálnymi hladinami SHBG. Navyše by podávanie takýchto dávok produkovalo hladiny celkového sérového testosterónu, ktoré sú vyššie ako hladiny vo všeobecnosti považované za spadajúce do normálnych rozsahov. Je potrebné poznamenať, že na niektoré terapeutické aplikácie, napr. na krátkodobé aplikácie androgénov, by mohli byť požadované terapeutické hladiny voľného a/alebo biologicky dostupného testosterónu vyššie ako hladiny zodpovedajúce normálnym fyziologickým rozsahom. V súlade s tým poskytuje predložený vynález spôsob, prostriedky a kity na podávanie androgénneho steroidu na zlepšenie zdravotného stavu žien v prípadoch, kedy sú hladiny SHBG u ženy zvýšené.

C. Rôzne uskutočnenia

V jednom uskutočnení prezentuje vynález spôsob a kit na podávanie pohlavných hormónov, ako napríklad androgénov a estrogénov, ženám. V inom uskutočnení predložený vynález prezentuje spôsob a kit na neorálne podávanie androgénnych steroidov ženám so zvýšenými hladinami SHBG na zmiernenie symptómov pripísateľných deficiencii androgénneho hormónu. V ešte inom uskutočnení predložený vynález poskytuje spôsob a kit na neorálne podávanie androgénnych steroidov žene, ktorá dostáva orálny estrogénový doplnok. V ešte

inom uskutočnení predložený vynález poskytuje spôsob a kit na súčasné podávanie orálne podávaného estrogénu a neorálne podávaného androgénneho steroidu. Zistilo sa, že tieto spôsoby a kity na podávanie estrogénu a/alebo androgénnych steroidov sú užitočné na zlepšenie zdravotného stavu, sexuálnej funkcie a životnej pohody.

V jednom uskutočnení predloženého vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúcemu sa účinku sérovej hladiny voľného testosterónu od približne 0,5 do približne 30 pg/ml. V inom uskutočnení vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine voľného testosterónu od približne 1 do približne 15 pg/ml. V inom uskutočnení vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine voľného testosterónu od približne 1,3 do približne 6,8 pg/ml alebo od približne 2 do približne 7 pg/ml. V ešte inom uskutočnení vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine voľného testosterónu od približne 3 do približne 10 pg/ml.

V jednom uskutočnení predloženého vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine biologicky dostupného testosterónu od približne 1 do približne 70 ng/dl. V inom uskutočnení predloženého vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine biologicky dostupného testosterónu od približne 2 do približne 35 ng/dl. V ešte inom uskutočnení predloženého vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine biologicky dostupného testosterónu od približne 2 do približne 13 ng/dl.

V jednom uskutočnení predloženého vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine celkového testosterónu od približne 15 do približne 1000 ng/dl. V inom uskutočnení predloženého vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine celkového testosterónu od približne 85 do približne 1000 ng/dl. V ďalšom

uskutočnení vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine celkového testosterónu od približne 100 do približne 1000 ng/dl.

V jednom uskutočnení vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa dávke testosterónu najmenej približne 50 µg/deň. V inom uskutočnení vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa dávke testosterónu od približne 75 do približne 3000 µg/deň. V ďalšom uskutočnení vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa dávke testosterónu od približne 600 do približne 3000 µg/deň. V ešte inom uskutočnení vynálezu môže byť androgén podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa dávke testosterónu od približne 700 µg/deň do približne 3000 µg/deň.

Jedným z neorálnych spôsobov dodávania androgénovej dávky je topické podávanie. Topické formulácie môžu zahŕňať posilňovač (posilňovače) priepustnosti na zvýšenie úrovne priechodnosti kože pre androgén. Neobmedzujúce príklady posilňovačov priepustnosti kože, ktoré môžu byť použité, sú opísané alebo uvedené v US patentoch č. 5122383 a 5153997, ktorých obsahy týkajúce sa posilňovačov priepustnosti kože sú tu zahrnuté ich citáciou. Okrem toho je zoznam posilňovačov priepustnosti uvedený v David W. Osborne a Jill J. Henke, v ich internetovej publikácii s názvom Skin Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature, ktorý sa nachádza na [www adrese: pharmtech.com/technical/osborne/osborne.htm](http://www.pharmtech.com/technical/osborne/osborne.htm), ktorá je tu zahrnutá jej citáciou. Účinné množstvo posilňovača môže byť zahrnuté do farmaceuticky prijateľného nosiča. Vhodné budú rôzne nosiče na základe typu požadovanej dodávacej formulácie. Ako neobmedzujúci príklad: keď je požadovaná adhezívna matricová transdermálna náplasť, nosič môže byť lepidlo. V inom uskutočnení, keď sa požaduje náplasť s kvapalným zásobníkovým systémom (LRS), nosičom môže byť gél, krém, masť, pleťová voda, alebo iná vhodná formulácia známa v oblasti.

Transdermálne náplasti na transdermálne dodávanie androgénnych steroidov môžu byť vyrábané bežnými technikami použitím zariadení na výrobu

transdermálnych dodávacích liekových systémov známych v oblasti. Napríklad sa môžu zmiešať androgény, nosič a posilňovače v požadovanom pomere, a tým vytvoriť homogénnu zmes, ktorá sa umiestni do transdermálneho zariadenia. V oblasti sú známe rôzne techniky na výrobu rôznych typov transdermálnych zariadení, ako napríklad adhezívnych matricových náplastí a náplastí s kvapalným zásobníkovým systémom (LRS).

Okrem transdermálnych testosterónových náplastí iné neorálne systémy na dodávanie androgénov zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na: intramuskulárne injekcie testosterónových esterov, subkutánne implantáty fúzovaného testosterónu a topické prípravky testosterónu, metyltestosterónu a iných androgénov. Zariadenia a spôsoby na tieto neorálne aplikácie sú v oblasti dobre známe.

Potreba dopĺňania pohlavných hormónov, ako napríklad estrogénu a androgénnych steroidov, by mala byť stanovená lekárom alebo iným zdravotníckym profesionálom na základe monitorovania známk a symptómov deficiencie pohlavných hormónov alebo na základe potreby farmakologickej intervencie pri stavoch, ktoré reagujú na hormonálnu terapiu. Nie každá žena bude vykazovať rovnaké symptómy a je možné, že hladiny pohlavných hormónov by mohli byť aj v rámci akceptovaných fyziologických rozsahov, ale na základe iných faktorov, napríklad zvýšeného SHBG, by mohlo byť ešte vhodné dopĺňanie pohlavných hormónov.

Symptómy subfunkčných hladín androgénov, vrátane testosterónu, by mohli zahŕňať bez obmedzenia: sexuálnu dysfunkciu, ktorá môže byť manifestovaná ako strata sexuálnej túžby, zníženie citlivosti voči sexuálnej stimulácii, utlmenie schopnosti navodiť orgazmus a zníženie kapacity orgazmu; zníženie životnej energie; depresívnu náladu; zníženie pocitu životnej pohody; zvýšenie plachosti; stratu hmoty a funkcie svalov; nevýhodné zloženie tela, tzn. zníženie pomeru tuku a hmotnosti; stenčenie a stratu pubického ochlpenia; urogenitálnu atrofiu; suché a krehké vlasy; suchú pokožku; zníženie kognitívnych schopností; suché oči; autoimunitný fenomén alebo jeho zhoršenie, a ich kombináciu.

Ženy, ktoré dostávajú orálne estrogény, môžu mať úžitok aj z androgénovej terapie, keďže táto môže znižovať bolesť prsníkov, ktorá môže nastať pri používaní estrogénu. Androgény, vďaka ich známym anti-proliferatívnym účinkom

na tkanivo prsníkov, môžu tiež znižovať zvýšené riziko rakoviny prsníka, ktoré je spojené s používaním estrogénu. Preto je veľmi želateľné, ak nie nevyhnutné, aby bolo dopĺňanie testosterónu pacientke založené na diagnóze lekára, ktorý predpisuje spôsob aplikácie, dávku a trvanie liečby.

Ak je estrogén, ako napríklad konjugovaný koňský estrogén, podávaný súčasne s androgénnymi steroidmi, môže byť podávaný orálne v dávke v rozsahu od približne 0,2 do 3,0 mg/deň. Dávka sa môže nastaviť v súlade s potrebami danej ženy a v súlade s účinnosťou podávaného estrogénu. Dávka orálnych estrogénov sa môže brať v jednej dennej dávke alebo v dvoch alebo viacerých menších množstvách. Pre ženy, u ktorých sa vyskytli vazomotorické symptómy, je ideálne používať najnižšiu účinnú dávku estrogénu, aby sa kontrolovala vazomotorická nestabilita. Nižšie dávky môžu byť použité u žien, ktoré netrpia vazomotorickými symptómami, ale ktoré budú mať úžitok z iných zdravotných výhod, ako napríklad kardiovaskulárnych a kostných výhod. V prípade používania orálnej antikoncepcie sa etinyl estradiol typicky podáva cyklicky v režime 21 dní liečivo a 7 dní placebo.

V jednom uskutočnení predložený vynález poskytuje spôsob a kit na podávanie progestínu s androgénom a estrogénom. Je známe, že progestíny sa podávajú ženám na ochranu pred endometriálnou hyperpláziou. Progestíny sú aj základnými účinnými zložkami mnohých orálnych antikoncepčných formulácií. V súlade s jedným predmetom predloženého vynálezu môžu byť progestíny podávané akýmkoľvek spôsobom známym v oblasti podľa individuálnej potreby. Množstvo progestínu, ktoré je účinné na dosiahnutie požadovaného účinku môže byť u rôznych žien rôzne. Spôsoby na stanovenie účinného množstva progestínu, tzn. množstva dostatočného na dosiahnutie požadovaného terapeutického účinku, sú pre priemerného odborníka v oblasti dobre známe.

V uskutočneniach obsiahnutých v nasledujúcich príkladoch sa dávka androgénneho steroidu približne 50 až 3000 µg/deň podáva žene, ktorá dostáva orálny estrogén v rámci režimu estrogénovej náhradnej terapie (ERT) alebo ako orálnu antikoncepciu. Dávky v tomto rozsahu sú zvyčajne dostatočné na získanie terapeutickej odpovede. Avšak dávka najvhodnejšia pre danú ženu môže byť stanovená empiricky (napr. menením dodávanej dávky a hodnotením výsledných účinkov na libido, sexuálnu funkciu, náladu, všeobecný pocit životnej pohody, atď.).

Preto, v dôsledku prirodzených rozdielov v hormonálnej senzitivite, nie je presná dávka tak dôležitá, ako získanie výslednej fyziologickej odpovede u konkrétnej pacientky, ktorá môže zodpovedať sérovej hladine celkového testosterónu od približne 15 do približne 400 ng/dl alebo sérovej hladine voľného testosterónu od približne 0,5 do približne 15 pg/ml.

Nasledujúce príklady sú mienené len ako ilustrácie rôznych uskutočnení tu nárokovanieho vynálezu a žiadnym spôsobom nie sú mienené ako obmedzujúce rozsah nárokovanieho vynálezu. Do rozsahu tohto vynálezu spadajú aj iné uskutočnenia vynálezu, ktoré sú priemerným odborníkom v oblasti považované za ekvivalentné.

Prehľad obrázkov na výkrese

Obrázok 1 znázorňuje zmenu hladiny celkového testosterónu oproti základnej hladine SHBG v priebehu aplikácie transdermálnej testosterónovej náplaste (300 µg/deň, nominálne dodávanie) pacientkám, ktoré súčasne dostávali transdermálne estradiol alebo orálne konjugované koňské estrogény.

Obrázok 2 znázorňuje zmenu hladiny voľného testosterónu oproti základnej hladine SHBG v priebehu aplikácie transdermálnej testosterónovej náplaste (300 µg/deň, nominálne dodávanie) pacientkám, ktoré súčasne dostávali transdermálne estradiol alebo orálne konjugované koňské estrogény.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Ženám v menopauze následkom operácie vo veku 20 až 55 rokov sa podával orálny estrogén a transdermálny testosterón nasledovne. Estrogén pozostával z konjugovaného koňského estrogénu (Premarin® tabletky) v dennej dávke 0,625 až 2,5 mg. Transdermálny testosterón sa podával prostredníctvom matricového typu transdermálnej náplaste, ktorá sa aplikovala na brucho dvakrát týždenne s rýchlosťou dodávania 300 µg/deň. Súčasné podávanie trvalo 12 týždňov. Po 12

týždňoch tento režim zlepšil sexuálnu funkciu, náladu a životnú pohodu v porovnaní s podávaním samotného konjugovaného koňského estrogénu.

Zistilo sa, že sérové hladiny hormónu merané v tomto režime spoločnosťou Endocrine Sciences (Calabassas Hills, CA) boli v nasledujúcich rozsahoch: celkový testosterón (15,5 až 254,3 ng/dl), voľný testosterón (1,7 až 33,7 pg/ml), biologicky dostupný testosterón (2,3 až 71 ng/dl), estradiol (5 až 280 pg/ml) a estrón (8 až 410 pg/ml). Hladiny globulínu viažuceho pohlavné hormóny boli v rozsahu od 62,7 do 563 nmol/l, pričom 92 % bolo zvýšených a 48 % bolo podstatne zvýšených v súlade s tu poskytnutými definíciami "zvýšený" a "podstatne zvýšený". Za povšimnutie stojí, že 73 % žien v režime s orálnym estrogénom a transdermálnym testosterónom dosiahlo hladiny celkového testosterónu prevyšujúce 80 ng/dl, čo je horná hranica normálneho rozsahu všeobecne uznávaného v oblasti. Na rozdiel od toho, 78 % malo hladinu voľného testosterónu nižšiu ako 6,8 pg/ml (horná hranica normálneho rozsahu pre Endocrine Sciences) a 97 % malo hladinu voľného testosterónu nižšiu ako 15 pg/ml, čo spadá do terapeuticky prijateľného rozsahu, s ktorým sa tu uvažuje. Podobne, 68 % žien malo hladinu biologicky dostupného testosterónu nižšiu ako 12,7 ng/dl (horná hranica normálneho rozsahu pre Endocrine Sciences) a 97 % malo hladinu biologicky dostupného testosterónu nižšiu ako 35 ng/dl, čo spadá do terapeuticky prijateľného rozsahu, s ktorým sa tu uvažuje.

Príklad 2

Ženám, ktoré sú v prirodzenej menopauze sa môže podávať kombinácia androgénnej zlúčeniny a estrogénnej zlúčeniny nasledujúcim režimom:

Androgén: topické podávanie testosterónu vo vhodnom nosičovom vehikule, ako napríklad kréme alebo masti, ktorý voliteľne obsahuje posilňovač priepustnosti, ak je potrebný na dosiahnutie požadovaných sérových hladín testosterónu. Androgénový krém môže obsahovať cetylestery, cetylalkohol, biely vosk, glyceryl monostearan, propylénglykol monostearan, benzylalkohol, laurysulfát sodný, glycerín a minerálny olej. Každý gram krému obsahuje približne 400 µg testosterónu. Približne 1 gram krému sa aplikuje na kožu alebo brucho v čase ukladania sa na spánok. Dosiahnuté sérové koncentrácie voľného testosterónu môžu byť v

rozsahu od 0,5 do 15 pg/ml a dosiahnutý celkový testosterón môže byť v rozsahu 30 až 250 ng/dl.

Na kontrolu množstva podávaného testosterónu je možné využiť zariadenie s odmerným dávkovaním. Nastavenia dávok sa môžu robiť buď na základe ustúpenia symptómu, napr. obnovené libido, alebo na základe dosiahnutia požadovaných sérových koncentrácií voľného testosterónu. Rozsahy na ustúpenie symptómov sa môžu meniť medzi 1 a 20 pg/ml voľného sérového testosterónu.

Estrogénová zlúčenina: orálne konjugované koňské estrogénové tabletky sa môžu podávať v štartovacej dávke 0,625 mg/deň. Ak je to nevyhnutné, môžu sa dávky nastaviť až do 1,25 mg/deň na lepšiu kontrolu symptómov alebo znížiť až na 0,3 mg/deň, keď odznejú vazomotorické symptómy, na udržanie výhod týkajúcich sa kostí a sérových lipidov.

U žien, ktoré majú intaktnú maternicu je dôležité, aby bolo v sére prítomné dostatočné množstvo progesterónu na zabránenie endometriálnej hyperplázie, ktorá môže byť výsledkom estrogénovej náhradnej terapie bez protipôsobenia.

Výhody kombinovaného hormonálneho režimu môžu byť pacientkou vnímané v priebehu prvých 6 týždňov podávania, ale môžu nastať rôzne odpovede. Typicky sa hormóny podávajú na chronickom základe na udržiavanie zdravia.

Príklad 3

Androgénna zlúčenina a estrogénna zlúčenina sa môžu podávať ženám, ktoré sú po menopauze, na zmiernenie známk a symptómov spojených s labilnosťou, ako napríklad na zmiernenie straty kostnej hmoty a objemu a funkcie svalov, zníženia kognitívnych schopností a poklesu energie.

Androgén: intramuskulárna injekcia 150 mg testosterónenantátu na mesačnom základe. Testosterónenantát môže byť formulovaný tak, aby obsahoval 200 mg/ml v sezamovom oleji. Na poskytnutie 150 mg testosterónenantátu má injektovaná dávka objem 0,75 ml.

Estrogén: orálne estrogény sa podávajú v rozsahu od 0,3 do 3,0 mg/deň.

Podávanie sa uskutočňuje pokiaľ sú požadované výhody liečby a pokiaľ to lekár, ktorý ho predpísal, považuje za vhodné.

Príklad 4

Androgénna zlúčenina a estrogénna zlúčenina môžu byť podávané ženám s predčasným zlyhaním vaječníkov, napr. ženám, ktorých funkcia vaječníkov permanentne zastavuje pred tým ako dosiahnu 40 rokov.

Androgén: metyltestosterón sa môže dodávať bukalnou cestou v dávke 1 mg/deň na dosiahnutie zlepšenia v sexuálnej funkcii, ktoré je rovnako efektívne ako zlepšenie produkované sérovými hladinami testosterónu od približne 50 do 300 ng/dl. Bukálnou tabletkou môže byť dvojvrstvová tabletká pozostávajúca s liekovej vrstvy a bio-adhezívnej vrstvy (obe po 50 mg). Zloženie liekovej vrstvy (v hmotnostných percentách) môže byť 2 % metyltestosterónu, 0,75 % stearanu horečnatého, 0,1 % FD&C žltej č. 6, 24 % Klucel HXF a 73,15 % manitolu. Zloženie bio-adhezívnej vrstvy (v hmotnostných percentách) môže byť 69,25 polyetylénoxidu, 30 % karboméru 934P a 0,75 % stearanu horečnatého. Adhezívna strana tabletky sa pripevní na ďasno hornej sánky a lieková strana tabletky je v kontakte s prekrývajúcou sliznicou líca. Liek sa absorbuje transmukózne v priebehu rozpúšťania tabletky. Tabletká sa môže aplikovať raz za deň po raňajkách.

Estrogén: Estrace[®], Bristol-Myers Squibb Co., orálny mikronizovaný estradiolový produkt vo forme tabletiiek, sa môže podávať v dávke 2 mg/deň na zmiernenie menopauzálnych symptómov a na zabránenie straty kostnej hmoty.

Okrem toho sa môže orálne podávať progestín, ako napríklad medroxyprogesterón acetát, v dávke 5 mg/deň posledných desať dní každého mesiaca na indukciu obnovy endometria.

Hoci príklady boli primárne zamerané na dodávanie androgénneho steroidu na poskytnutie potrebného doplnku na základe determinácie jeho potreby, podávanie sa bude uskutočňovať súčasne s podávaním estrogénových formulácií.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kit na zlepšenie zdravotného stavu ženy, ktorá má zvýšenú alebo podstatne zvýšenú hladinu globulínu viažuceho pohlavné hormóny - SHBG, vyznačujúci sa tým, že obsahuje neorálnu dávkovú formu androgénneho steroidu v množstve dostatočnom na poskytnutie terapeutického účinku v prítomnosti zvýšenej alebo podstatne zvýšenej hladiny SHBG.

2. Kit podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že androgénny steroid je vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje: testosterón, metyltestosterón, androsténdión, adrenosterón, dehydroepiandrosterón, oxymetolón, fluoxymesterón, metandrostenolón, testolaktón, pregnenolón, 17α -metylnortesterón, noretandrolón, dihydrotestosterón, danazol, oxymetolón, androsterón, nandrolón, stanozolol, etylestrenol, oxandrolón, bolasterón a mesterolón, testosterónpropionát, testosterónacypionát, testosterónfenylacetát, testosterónenantát, testosterónacetát, testosterónbuciklát, testosterónheptanoát, testosteróndekanoát, testosterónkaprát, testosterónizokaprát, ich izoméry a deriváty a ich kombinácie.

3. Kit podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že androgénny steroid je v neorálnej dávkovej forme postačujúcej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku sérovej hladiny celkového testosterónu od približne 15 do približne 1000 ng/dl.

4. Kit podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že androgénny steroid je v neorálnej dávkovej forme postačujúcej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku sérovej hladiny voľného testosterónu od približne 0,5 do približne 30 pg/ml.

5. Kit podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že androgénny steroid je v neorálnej dávkovej forme postačujúcej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku sérovej hladiny biologicky dostupného testosterónu od približne 1 do približne 70 ng/dl.

6. Kit podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že androgénny steroid je v neorálnej dávkovej forme postačujúcej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku testosterónovej dávky najmenej približne 50 µg/deň.

7. Kit podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že neorálnou dávkovou formou je topická alebo parenterálna dávková forma alebo ich kombinácia.

8. Kit podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje aj účinné množstvo estrogénu v orálnej dávkovej forme.

9. Kit podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že estrogén je prítomný v dávke postačujúcej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku dávky konjugovaného koňského estrogénu od približne 0,2 do približne 3,0 mg/deň.

10. Kit podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že estrogén je vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje: 17 α -estradiol, 17 β -estradiol, konjugovaný koňský estrogén, esterifikovaný estrogén, mikronizovaný estradiol, natriumestrogénsulfát, etinylestradiol, estrón, selektívny modulátor estrogénových receptorov - SERM, fytoestrogén, ich izoméry a deriváty a ich kombinácie.

11. Kit podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že obsahuje aj účinné množstvo progestínu postačujúce na poskytnutie endometriálnej bezpečnosti.

12. Kit podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že obsahuje aj účinné množstvo progestínu postačujúce na poskytnutie účinnej antikoncepcie.

13. Spôsob zlepšenia zdravotného stavu ženy, ktorá má zvýšenú alebo podstatne zvýšenú hladinu globulínu viažuceho pohlavné hormóny - SHBG, vyznačujúci sa tým, že sa použije kit podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 12.

14. Použitie androgénneho steroidu na výrobu lieku, ktoré, keď sa podáva neorálne v účinnom množstve, zlepšuje zdravotný stav ženy so zvýšenou alebo podstatne zvýšenou hladinou globulínu viažuceho pohlavné hormóny - SHBG.

15. Použitie podľa nároku 14, kde zvýšená hladina SHBG je vyššia ako približne 84 nmol/l.

16. Použitie podľa nároku 14, kde podstatne zvýšená hladina SHBG je vyššia ako približne 185 nmol/l.

17. Použitie podľa nároku 14, kde podstatne zvýšená hladina SHBG je vyššia ako približne 300 nmol/l.

18. Použitie podľa nároku 14, kde žena dostáva orálne podávaný estrogénový doplnok.

19. Použitie podľa nároku 18, kde orálne podávaný estrogénový doplnok sa podáva súčasne s neorálne podávaným androgénnym steroidom.

20. Použitie podľa nároku 18, kde orálne podávaný estrogén je členom vybraným zo skupiny, ktorá obsahuje: 17β -estradiol, 17α -estradiol, konjugovaný koňský estrogén, esterifikovaný estrogén, mikronizovaný estradiol, natriumestrogén-sulfát, etinylestradiol, estrón, tibolón, selektívny modulátor estrogénových receptorov - SERM, fytoestrogén, ich izoméry a deriváty a ich kombinácie.

21. Použitie podľa nároku 18, kde estrogén je podávaný v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku dávky konjugovaného koňského estrogénu od približne 0,2 do približne 3,0 mg/deň.

22. Použitie podľa nároku 18, kde žena je okrem toho liečená aj progestínom.

23. Použitie podľa nároku 22, kde množstvo progestínu je dostatočné na poskytnutie endometriálnej bezpečnosti.

24. Použitie podľa nároku 22, kde množstvo progestínu je dostatočné na poskytnutie účinnej antikoncepcie.

25. Použitie podľa nároku 14, kde zlepšenie zdravotného stavu ženy je manifestované obnovením, posilnením alebo zlepšením charakteristík vybraných zo skupiny, ktorá obsahuje: sexuálnu túžbu, stimuláciu pohlavných orgánov, schopnosť dosiahnuť orgazmus, radosť pri sexuálnej aktivite, zvýšenie sexuálnej aktivity, vitálnu energiu, pocit životnej pohody, náladu a pocit emocionálnej pohody, plachosť, kognitívne schopnosti, objem a funkciu svalov, zloženie tela, hustotu minerálov v kostiach, stav kože a vlasov, pubické ochlpenie, urogenitálnu atrofiu, vaginálnu suchosť, suché oči, zdravie pri autoimunitných stavoch, vazomotorickú nestabilitu, bolestivosť prsníkov, symptómy premenštruačného syndrómu a ich kombinácie.

26. Použitie podľa nároku 14, kde androgénny steroid je člen vybraný zo skupiny, ktorá obsahuje: testosterón, metyltestosterón, androsténdión, adrenosterón, dehydroepiandrosterón, oxymetolón, fluoxymesterón, metandrostenolón, testolaktón, pregnenolón, 17 α -metylnortestosterón, noretandrolón, dihydrotestosterón, danazol, androsterón, nandrolón, stanozolol, etylestrenol, oxandrolón, bolasterón a mesterolón, testosterónpropionát, testosterónacypionát, testosterónfenylacetát, testosterónenantát, testosterónacetát, testosterónbuciklát, testosterónheptanoát, testosteróndekanoát, testosterónkaprát, testosterónizokaprát, ich izoméry a deriváty a ich kombinácie.

27. Použitie podľa nároku 14, kde androgénny steroid sa podáva v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine celkového testosterónu od približne 15 do približne 1000 ng/dl.

28. Použitie podľa nároku 27, kde dávka androgénneho steroidu je dostatočná na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine celkového testosterónu od približne 85 do približne 1000 ng/dl.

29. Použitie podľa nároku 27, kde dávka androgénneho steroidu je dostatočná na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine celkového testosterónu od približne 100 do približne 1000 ng/dl.

30. Použitie podľa nároku 14, kde androgénny steroid sa podáva v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine voľného testosterónu od približne 0,5 do približne 30 pg/ml.

31. Použitie podľa nároku 30, kde dávka androgénneho steroidu je dostatočná na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine voľného testosterónu od približne 1 do približne 15 pg/ml.

32. Použitie podľa nároku 30, kde dávka androgénneho steroidu je dostatočná na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine voľného testosterónu od približne 3 do približne 10 pg/ml.

33. Použitie podľa nároku 30, kde dávka androgénneho steroidu je dostatočná na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine voľného testosterónu od približne 2 do približne 13 pg/ml.

34. Použitie podľa nároku 14, kde androgénny steroid sa podáva v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine biologicky dostupného testosterónu od približne 1 do približne 70 ng/dl.

35. Použitie podľa nároku 34, kde dávka androgénneho steroidu je dostatočná na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine biologicky dostupného testosterónu od približne 2 do približne 35 ng/dl.

36. Použitie podľa nároku 34, kde dávka androgénneho steroidu je dostatočná na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa sérovej hladine biologicky dostupného testosterónu od približne 2 do približne 13 ng/dl.

37. Použitie podľa nároku 14, kde androgénny steroid sa podáva v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku testosterónovej dávky najmenej približne 50 µg/deň.

38. Použitie podľa nároku 37, kde androgénny steroid sa podáva v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku testosterónovej dávky od približne 75 do približne 3000 µg/deň.

39. Použitie podľa nároku 37, kde androgénny steroid sa podáva v dávke dostatočnej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku testosterónovej dávky od približne 600 do približne 3000 µg/deň.

40. Použitie podľa nároku 37, kde androgénny steroid sa podáva v dávke postačujúcej na dosiahnutie terapeutického účinku rovnajúceho sa účinku testosterónovej dávky od približne 700 do približne 3000 µg/deň.

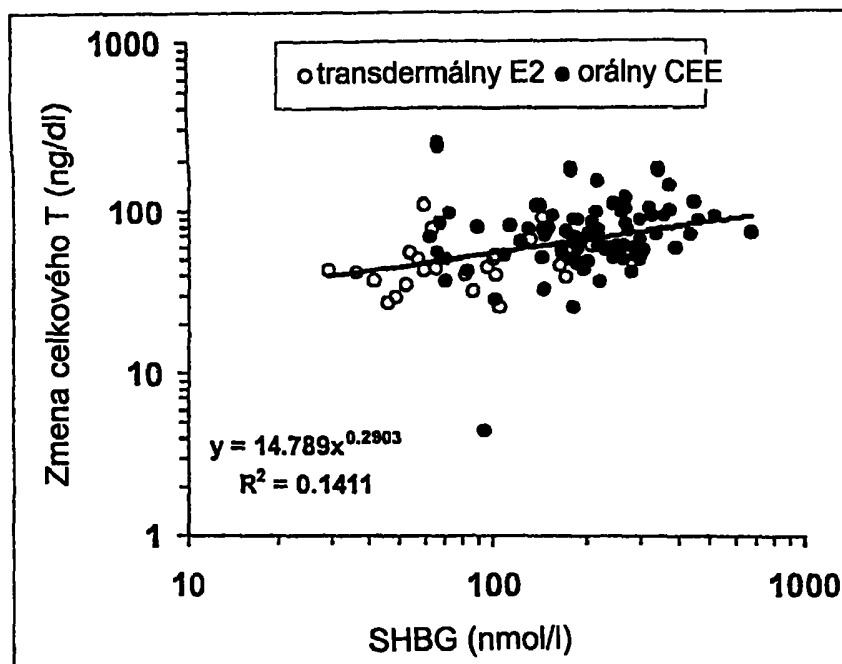
41. Použitie podľa nároku 14, kde neorálnym podávaním je topické podávanie alebo parenterálne podávanie, alebo ich kombinácia.

42. Použitie podľa nároku 41, kde parenterálnym podávaním je vnútrosvalová injekcia alebo podkožná implantácia alebo ich kombinácia.

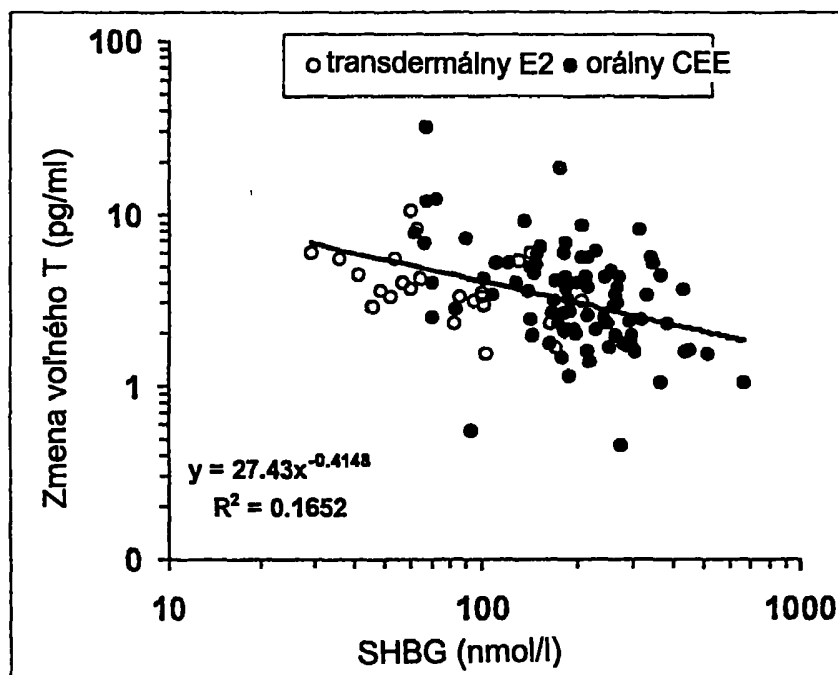
43. Použitie podľa nároku 41, kde topickým podávaním je transdermálne, transmukózne alebo podjazykové podávanie alebo ich kombinácia.

44. Spôsob zlepšenia zdravotného stavu ženy, ktorá má zvýšenú alebo podstatne zvýšenú hladinu globulínu viažuceho pohlavné hormóny - SHBG,

vyznačujúci sa tým, že zahŕňa použitie liečiva podľa ktoréhokoľvek z nárokov 14 až 43.



Obr. 1



Obr. 2