

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610135623.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/225 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 5 月 2 日

[11] 公开号 CN 1954807A

[22] 申请日 2002.7.9

[21] 申请号 200610135623.5

分案原申请号 02817441.0

[30] 优先权

[32] 2001.7.9 [33] US [31] 60/304313

[71] 申请人 佐纳根有限公司

地址 美国得克萨斯州

[72] 发明人 J·S·波多尔斯基

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李波 黄可峻

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 3 页

[54] 发明名称

富含反式克罗米酚的克罗米酚组合物

[57] 摘要

本发明涉及使用包含反式克罗米酚的组合物治疗患性腺机能减退的男性。本发明还针对治疗性腺机能减退男性的方法。

1. 一种组合物，该组合物包括 0% 到约 29% w/w 顺式克罗米酚和约 100% 到约 71% 反式克罗米酚或其类似物或其药理学可接受的盐或溶剂化物，以及任选一种或多种药理学可接受的稀释剂、佐剂、载体或赋形剂，前提是所述组合物不包括 11% 顺式克罗米酚和 89% 反式克罗米酚。

2. 一种组合物，该组合物包括顺式克罗米酚和反式克罗米酚或其类似物或其药理学上可接受的盐或溶剂化物，以及任选一种或多种药理学可接受的稀释剂、佐剂、载体或赋形剂，其中反式克罗米酚和顺式克罗米酚的比例大于 71/29 w/w，前提是所述比例不是 8/1。

3. 权利要求 1 或 2 的组合物，其中组合物基本上由有效量的反式克罗米酚或其类似物或其药理学上有有效的盐或溶剂化物以及任选一种或多种药理学可接受的稀释剂、佐剂、载体或赋形剂组成。

4. 权利要求 3 的组合物，其中组合物包括 1 - 200mg 反式克罗米酚或其类似物或其药理学上有有效的盐或溶剂化物以及任选一种或多种药理学可接受的稀释剂、佐剂、载体或赋形剂。

5. 权利要求 3 的组合物，其中组合物基本上由 12.5mg 反式克罗米酚或其类似物或其药理学上有有效的盐或溶剂化物以及任选一种或多种药理学可接受的稀释剂、佐剂、载体或赋形剂组成。

6. 权利要求 1 - 5 的任一项的组合物，其中组合物以胶囊形式提供。

富含反式克罗米酚的克罗米酚组合物

本申请是申请日为2002年7月9日的中国专利申请02817441.0“富含反式克罗米酚的克罗米酚组合物的用途”的分案申请。

根据35 U. S. C. § 119 (e)，本申请要求2001年7月9日提交的美国临时专利申请60/304,313的权益。

技术领域

本发明涉及用于提高睾酮水平的组合物和方法。更具体地，本发明涉及包括富含反式克罗米酚的克罗米酚的组合物。本发明还涉及使用包括富含反式克罗米酚试剂的克罗米酚的组合物来提高睾酮水平。

背景技术

睾酮是主要的男性雄激素，在整个男性健康中起重要作用。睾酮对特殊的生殖组织（睾丸、前列腺、附睾、精囊和阴茎）和男性第二性征的发育及维持是必要的。它在性欲和勃起功能中起关键作用，并对精子发生的开始和维持是必须的。睾酮还具有与生殖组织无关的重要功能。例如，它通过提高支持纤瘦体重、肌肉大小和力量的氮储留对身体组成具有有利影响。它还对骨发挥作用以刺激骨形成。

睾酮分泌是一系列激素过程的终产物。下丘脑分泌的促性腺激素释放激素(GnRH)控制垂体前叶脉冲性地分泌黄体生成激素(LH)和卵泡刺激素(FSH)。LH依次调节睾丸Leydig细胞生产和分泌睾酮，而FSH协助诱导精子发生。

睾酮最通常作为“总睾酮”测定。测定包括与性激素结合球蛋白(SHBG) (约44%)结合并因此是生物不可利用的睾酮和游离(约2%)或者与其他蛋白松散结合(非SHBG结合)(约54%)的睾酮。

WHO 研究结果显示睾酮通常以昼夜节律分泌，较高水平出现在早晨，最低水平发生在约8-10p.m.。见图1。老年男性(平均年龄71岁)一天中睾酮分泌的这种差异变得不那么显著。目前还不知道这一节律的重要意义。

通过留置导管每10分钟对年青和老年患者采集样品，进行24小时。根据Tenover (1987)，健康年青男性(年龄22岁-35岁，平均27.3岁)的平均24小时总血清睾酮水平为 4.9 ± 0.3 ($\pm$ SEM) mg/ml

(17.0 nmol/L)，而老年男性（年龄 65 岁 - 84 岁，平均 70.7 岁）的平均 24 小时总血清睾酮水平显著偏低，为 4.1 ± 0.4 mg/ml。 ($P < 0.5$ ；14.2nmol/L)。

来自单个随机样品的总血清睾酮水平在老年男性中 (4.0 ± 0.2 mg/ml [13.9 n nmol/L]) 也比健康年青男性的 4.8 ± 0.2 mg/ml [16.6 nmol/L] 显著低。

睾酮缺乏可以是基础疾病或遗传病的结果，还通常是年龄老化的并发症。例如，原发性腺机能减退是原发睾丸衰竭的结果。在这种情况下，睾酮水平低下，垂体促性腺激素 (LH 和 FSH) 水平升高。继发性腺机能减退是因为垂体促性腺激素分泌不足。除了睾酮水平低下，LH 和 FSH 水平也低或是正常低值。成人睾酮缺乏的一些后遗症包括多种多样的症状，包括：性欲丧失，勃起障碍，精子减少或精子缺乏，第二性征消失或减退，肌肉质量进行性减少，疲乏，情绪抑郁和骨质疏松危险增加。

现在美国存在几种形式的睾酮治疗。最近经皮制剂在市场上取得优势。然而，因为阴囊皮肤高浓度的 5α -还原酶，阴囊睾酮贴剂导致生理水平以上的 5α -二氢睾酮 (DHT)。不知道这种 DHT 水平的升高是否具有任何长期的健康后果。非阴囊系统被认为更方便，并且大多数患者达到的平均血清浓度在正常范围以内，具有正常水平的 DHT。不推荐口服睾酮治疗，因为替代治疗需要的剂量与显著的肝毒性危险相关。

EP0888775 中公开了包含反式和顺式克罗米酚的组合物，其中反式和顺式克罗米酚之比是 8:1 (89%的反式克罗米酚和 11%的顺式克罗米酚)。

发明内容

本发明涉及用于提高雄性哺乳动物中睾酮水平和用于改善或预防低睾酮水平后遗症的组合物。其中一方面本发明涉及活性成分包括 0% - 29% w/w 的 (顺式, -Z-, 反式克罗米酚) (下文中为“顺式克罗米酚”) 和 100% - 71% w/w 的 (反式, E-, 顺式克罗米酚) (下文中为“反式克罗米酚”) 或其药理学可接受的盐的组合物。在同时含有顺式克罗米酚和反式克罗米酚的本发明中，优选组合物是反式克罗米酚和顺式克罗米酚比例大于 1 的组合物。本发明更优选的组合物包括约

100% w/w 的反式克罗米酚活性成分或其药理学可接受的盐。本发明所有的组合物可以进一步包括合适的药理学赋形剂稀释剂、载体等等。也考虑将顺式克罗米酚和反式克罗米酚的类似物应用在本发明的所有方面。

本发明还涉及提高性腺机能减退的雄性哺乳动物血清睾酮水平（并改善和防止低睾酮水平的后遗症）的方法，该方法包括给予受试雄性有效剂量的本发明的组合物，该组合物的活性成分包括 0% - 29% w/w 的顺式克罗米酚和 100% - 71% w/w 的反式克罗米酚，包括其任何药理学可接受的盐。优选方法包括给予包含两种异构体，其中反式克罗米酚与顺式克罗米酚的比例大于 1 的组合物的方法。更优选的方法包括给予雄性包含约 100% w/w 反式克罗米酚的组合物。

附图说明

图 1 是健康男性（年青人和老年人）正常分泌总血清睾酮曲线的图示。

图 2 显示克罗米酚柠檬酸盐的化学结构。

图 3 是使用氯米芬（Clomid）、恩氯米芬（Enclomid）和珠氯米芬（Zuclomid）的血清睾酮水平的时程图示。

具体实施方式

本发明提供用于提高雄性哺乳动物睾酮水平并改善和防止包括但不限于上文所描述的那些低睾酮水平后遗症的方法和组合物。

克罗米酚（图 2）是与三苯氧胺相关的抗雌激素药物，它阻断作用于下丘脑的正常的雌激素反馈和随后作用于垂体的负反馈。这导致黄体生成激素（LH）和卵泡刺激素（FSH）增加。在男性中，促性腺激素水平的提高刺激睾丸 Leydig 细胞并导致生成更高水平的睾酮。克罗米酚柠檬酸盐具有以下结构：

Ernst 等，J. Pharmaceut. Sci. 65 : 148 (1976) 显示克罗米酚是两种几何异构体的混合物，它们叫做顺式，-Z-，克罗米酚（顺式克罗米酚或 zuclomiphene）和反式，E-，克罗米酚（反式克罗米酚或 enclomiphene）。根据 Ernst 等所述，反式克罗米酚盐酸盐熔点为 149 °C - 150.5 °C，而顺式克罗米酚盐酸盐熔点为 156.5 °C - 158 °C。

Ernst 等还注意到（反式异构体）是抗雌激素的（AE），而顺式异构体是更强和更雌激素性的形式，并且也被报道具有抗雌激素活

性。作者将药物对排卵活性的作用归于同时具备两种形式，称混合物比单独的反式克罗米酚更有效。反式异构体在下丘脑水平帮助排卵。雌激素性异构体顺式克罗米酚在导致排卵的生理途径的其他环节对促进排卵有帮助。据报道异构体还具有不同的体内半衰期。另外据报道单剂给药后顺式形式的血液残留水平持续超过1个月。

Vandekerckhove 等 (Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000151 (2000))注意到包括 738 位男性的 10 项研究显示抗雌激素药对内分泌结果，即睾酮，表现出具有有益的作用，但没有足够的证据来评价生育作用。然而如果克罗米酚给药提高睾酮水平，人们就可以容易地得出结论，药物应该对睾酮剥夺的副作用产生积极影响，只要睾丸仍然保留对促性腺激素刺激的反应能力。

克罗米酚目前作为顺式和反式异构体的混合物获得批准，其中顺式异构体占约 30% - 50% (Merck 手册)，用于提高不排卵患者的生育力。克罗米酚通过启动一系列在排卵前促性腺激素大量释放中和随后的卵泡破裂中达到高峰的内分泌事件来促进排卵。推荐药物以每天至多 100mg 的剂量给药 5 天。克罗米酚还和许多副作用相关，包括：视物模糊、腹部不适、男子女性型乳房、睾丸肿瘤、血管舒缩性潮热、恶心和头痛。另外，其他研究显示克罗米酚具有基因毒性和促肿瘤作用。这些观察的净结果是不能接受的含有 30% - 50% 顺式异构体的目前形式克罗米酚作为男性睾酮缺乏治疗的长期疗法。

克罗米酚还被应用于低睾酮水平男性的治疗干预。Tenover 等, J. Clin. Endocrinol. Metab. 64 : 1103, (1987) 和 Tenover 等, J. Clin. Endocrinol. Metab. 64 : 1118 (1987) 发现用克罗米酚治疗后年青和老年男性的 FSH、LH 都升高。他们还发现男性游离和总睾酮升高，其中年青男性显示了显著的升高。

还进行了研究以明确克罗米酚是否能够通过提高精液质量而被用来提高男性生育力。Homonnai 等, Fertil. and Steril 50 : 801 (1988) 观察到精子浓度和计数的增加，但其他人未观察到 (参见例如 Sokel 等, Fertil. and Steril. 49 : 865 (1988); Check 等, Int. J. Fertil. 34 : 120 (1989); Purvis 等, Int. J. Androl 21 : 109 (1989) 和 Breznik, Arch. Androl. 21 : 109 (1993))。一组发现长期治疗后正常精子百分比的衰减。Shamis 等, Arch. Androl 21 :

109 (1991)。一项 WHO 研究显示在 6 个月的治疗后精液质量或生育力没有变化。(Anonymous Androl. 15 : 299 (1992)。一项荟萃分析似乎证实男性睾酮水平升高, 伴随精子质量差, 并非不育。(Vanderkerckhove 等, 2000)。研究还提示长期使用克罗米酚治疗似乎对健康没有强烈的有害影响, 尽管它的确显示 4 个月后治疗导致精子质量更差。研究中男性服用克罗米酚长达 18 个月, 每天 25mg 或隔日 100mg。

1991 年 Guay 等 (Urology 38 : 377 (1991)) 建议克罗米酚可以治疗男性性功能障碍。他们的假说看起来是性功能遵循睾酮水平。Davidson 等, J. Clin. Endocrinol. Metab. 48 : 955 (1979) 的显示雄激素和性功能积极影响的早期研究, 和 Cuxiingham 等, J. Clin. Endocrinol. Metab. 70: 792 (1990) 认为睡眠相关勃起是对睾酮的强烈反应的研究支持这一假说。然而, 1995 年, Guay 等 J. Clin. Endocrinol. Metab. 80 : 3546 (1995) 发表了一项研究, 在研究中他们观察到克罗米酚治疗 2 个月后, LH、FSH 和睾酮增加, 但对勃起功能障碍无效。对于年青男性和老年男性中的某些特殊群体这可能有某些益处, 但看起来仅仅提高睾酮水平是不够的。睾酮对睡眠相关勃起的作用可能被看得过于重要了 (Herskowitz 等, J. Psychosomat. Res. 42 : 541 (1997))。

根据本发明, 使用一种组合物以提高睾酮水平同时减少药物的副作用, 该组合物包括优选是反式克罗米酚的一种异构体或如下所述的与通常生产的混合物不同的预先确定的克罗米酚异构体混和物。因此, 本发明提供一种提高睾酮水平的口服治疗, 它没有与现有的克罗米酚制剂相关的副作用或副作用减少。

在本发明的一项实施方案中, 给予有提高血清睾酮水平需要和愿望的患者一剂或多剂有效量的包括反式克罗米酚的组合物, 剂量为 1mg 到约 200mg (尽管最佳剂量的确定在本领域普通技术人员水平范围内)。只要反式克罗米酚和顺式克罗米酚的比例大于 1, 顺式克罗米酚也可以存在于组合物中。在本发明的实施中诸如前面 Ernst 等描述的那些克罗米酚反式和顺式异构体的类似物也有用。

优选 (但不必须) 作为设计成提高血清睾酮水平的剂量方案的一部分给予剂量, 该血清睾酮水平模拟或对应于图 1 描述的正常分泌总

血清睾酮曲线。例如，根据图 1 采用使大约 8 a. m. 时的血清睾酮水平峰值升高的药物制剂，可以给予一剂优选组合物。该药物制剂可以采用按例如美国专利 6,221,399，日本专利 4-312522，Meshali 等，Int. J. Phar. 89: 177-181 (1993)，Kharenko 等，Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 22: 232-233 (1995)，WO 95/35093，Dangprasit 等，Drug. Devel. And Incl. Pharm. 21 (20): 2323-2337 (1995)，美国专利 6,143,353，6,190,591，6,096,338，6,129,933，6,126,969，6,248,363 描述制备的持续释放制剂和本领域熟知的其他持续释放制剂的形式。

合适的药物组合物或单位剂型可以采用诸如片剂或填充胶囊的固体形式，或诸如溶液悬浮液、乳液、酏剂的液体形式或用同样物质填充的胶囊，都用于口服。组合物还可以采用无菌注射溶液或肠胃外（包括皮下）应用的乳液形式。该药物组合物和其单位剂型可以包括常规比例的组成成分。

本发明的组合物还可以通过静脉、皮下、颊、经粘膜、鞘内、皮内、脑池内或其他给药途径给药。在给予组合物后可以如上所述测定血清睾酮水平，并且可以改变剂量使血清睾酮水平充分提高以获得与上面描述的正常睾酮相关的所需的生理学结果。

将这里讨论的所有参考文献整体引入作为参考。

以下实施例是为了说明本发明，并不意味着限制所附权利要求所限定的本发明的范围。

实施例 1

氯米芬对雄性狒狒血清睾酮的作用

连续十二天给予成年雄性狒狒 1.5 mg/kg 的氯米芬、恩氯米芬（反式氯米芬）或珠氯米芬（顺式氯米芬）。分析的样品是在初次治疗当天给予检验物品前（第 0 天）、治疗 12 天后（第 12 天）和末次治疗后 7 天时（终点或洗脱期）采集的血清。

1. 对体重和血清 LH、FSH、PRL 和睾酮的作用

在接受恩氯米芬的组中总血清睾酮显著增加。见表 1。在基线期或第 0 天各组间没有差别。治疗后 7 天时（洗脱期）三组间也没有差别。然而，在第 6 天与氯米芬和珠氯米芬相比（分别为 $p = 0.03$ 和 $p = 0.00002$ ），在第 12 天与珠氯米芬相比（ $p = 0.047$ ），恩氯米芬产

生更高水平的睾酮。珠氯米芬显然不提高总血清睾酮。根据它们的变异系数判断,与接受恩氯米芬的动物相比,接受氯米芬的动物在第6天和之后显示出更多变化的总睾酮水平。当我们观察作用时程时(图3),我们确定与基线或第0天值比较,只有恩氯米芬在第6天和第12天显著地和统计学上升高总血清睾酮。另外,终止恩氯米芬治疗导致第12天和18天(洗脱期)之间总血清睾酮水平显著下降。这说明恩氯米芬易于从循环中清除,与人类中见到的恩氯米芬代谢清除一致。恩氯米芬显然比氯米芬本身更好和更一致,珠氯米芬无效。

表1-血清睾酮水平 (ng/dl)

组别	ID	基线 12/3/01	第0天 12/7/01	第6天 12/13/01	第12天 12/20/01	洗脱 12/26/01
氯米芬	7500	79.01	76.15	940.97	891.5	150.9
	9012	97.55	305.24	585.92	555.6	316.3
	9097	158.06	102.94	151.12	318.9	143.6
	均值	111.5	161.4	559.3	588.7	203.6
	标准差	41.3	125.2	395.6	287.7	97.7
恩氯米芬	7223	64.57	74.96	1223.8	633.6	307.2
	8021	166.86	133.59	1128.2	1466	399.2
	8369	170.45	106.47	1081.1	1166	271
	均值	134.0	105.0	1144.4	1088.5	325.8
	标准差	60.1	29.3	72.7	421.6	66.1
珠氯米芬	7438	124.84	210.4	137.51	314.5	359.7
	8292	104.66	67.37	169.98	406.1	860.5
	10098	282.29	904.82	227.95	353.0	274.1
	均值	170.6	394.2	178.5	357.9	498.1
	标准差	97.3	448.0	45.8	46.0	316.8
ANOVA		p = 0.61	p = 0.43	p = 0.007	p = 0.57	p = 0.256
K-W		p = 0.56	p = 0.84	p = 0.051	p = 0.079	p = 0.252

血清 LH 或 FSH 没有变化。总血清睾酮与 LH 的比例遵循与总血清睾酮一样的模式,提示缺乏依赖性(数据未显示)。在12天的研究中体重也没有变化。研究过程中接受恩氯米芬的组血清泌乳素(PRL)下降,提示已经部分描述(Ben-Jonathan 和 Hnasko, 2001)和根据随男性年龄增长睾酮下降和泌乳素增加的事实预期(Feldman 等, 2002)的抗雌激素作用。

2. 对临床化学参数的作用

通过方差分析(ANOVA)或 Kruskal-Wallis 检验测定,研究开始

时对于任何检验参数,三组之间每个参数的平均值没有差异。所有组的每一参数呈现正常值,除了(1)血清钠;一项相关的计算参数,阴离子间隙在整个试验过程中所有9只狒狒的值均低;(2)血清葡萄糖;和(3)BUN,第0天它在将接受恩氯米芬治疗组中的值高。在治疗第12天和治疗后7天(洗脱期),除了氯米芬和珠氯米芬组比恩氯米芬组的阴离子间隙值低外,各组间任何参数没有差异。此组狒狒的血清钠和阴离子间隙值表现出异常。

恩氯米芬和珠氯米芬对红细胞数量,珠氯米芬对血细胞比容有很大影响。在第0天或终点,所有的化合物都降低平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)。因为平均红细胞血红蛋白(MCH)没有变化而平均红细胞体积(MCV)增加,MCHC下降是可以预料的。尽管认为睾酮可能提高血细胞比容,只有不提高总血清睾酮的珠氯米芬治疗显示出统计学上的差异。显然,应当监测临床试验中使用珠氯米芬的男性的红细胞数量的特征。预计恩氯米芬会具有更小的作用。

尽管值在正常范围内,看起来12天恩氯米芬的治疗对血小板有明确作用。此处需要考虑的一件事是雄性和雌性狒狒之间血小板计数的性别双态性(雄性279对雌性348)。这可能是激素的原因。由于恩氯米芬组显示睾酮增加,血小板计数的降低可能继发于此组睾酮的变化。另外,恩氯米芬治疗使血小板计数从处于此组正常范围高值的第0天水平变成它的正常雄性水平。恩氯米芬并不必定对血小板产生有害作用。

所有检验的氯米芬对白细胞(WBC)数量有作用。最惊人的是恩氯米芬升高淋巴细胞和嗜酸细胞计数的作用。该作用并不象它们应该看起来的那样直接。看起来恩氯米芬对降低血液粒细胞百分比有强大作用。7天洗脱期后当值降到正常范围以下时作用非常强大。(这一时程可以反映出影响WBC数量改变需要相对长的时间。)狒狒白细胞数量的性别双态性很小,因此作用更可能是因为化合物本身而非睾酮的变化造成的。然而,当观察使用WBC计数仪计算的粒细胞计数时,我们发现粒细胞计数没有因为任何化合物产生差异。同时,最有趣的是淋巴细胞。恩氯米芬治疗群体中淋巴细胞计数和百分比均上升。尽管淋巴细胞百分比的平均值仍在正常范围,因为WBC计数的升高趋势,净作用是使用恩氯米芬淋巴细胞计数增加。嗜酸细胞结果相似。这对治

疗淋巴细胞低的男性，诸如 HIV 阳性的男性有明确的意义。既然根据此结果恩氯米芬可能不降低淋巴细胞，可以安排病例将其应用于患 AIDS 的男性人群。因为疾病的消耗作用这些个体经常使用用来提高睾酮的制剂进行治疗。低肝肾毒性以及对胆固醇和脂质有利的作用也是任何用于已经受到疾病损害的 HIV 阳性男性的药物高度有利的品质。

氯米芬或珠氯米芬引起的血清葡萄糖的升高在正常范围内。

对于第 0 天平均血清葡萄糖值高的恩氯米芬，治疗后值没有升高。没有证据表明恩氯米芬会对血液葡萄糖产生有害作用。

根据酶 AST 和 ALT 判断，显然对肝功能没有明确的副作用。随治疗进行这些值呈下降趋势。血清酶水平升高将提示肝损害。在研究结束时氯米芬组的 ALT/SGPT 超出低限，尽管治疗期间的差异在统计学上不显著。恩氯米芬和 珠氯米芬引起的变化在正常范围以内。妊娠时 AST 降低，因此诸如珠氯米芬的雌激素激动剂降低边缘 AST 水平的作用可以是合理的。碱性磷酸酶（ALP）也在肝中发现并在多种疾病状态下升高。ALP 的降低进一步不支持肝损害。同样是肝脏产物的血清白蛋白没有变化。尽管性激素结合球蛋白发挥更重要的作用，血清白蛋白长时间的强抑制可以对人类游离血清类固醇激素水平有影响。作为底线，根据检测的参数，没有化合物与肝损害相关联。

成骨活性和骨疾病伴随血清 ALP 值高。ALP 不随珠氯米芬治疗升高，并随恩氯米芬治疗降低。此趋势预计与珠氯米芬相比，使用恩氯米芬产生的结果更好。

尽管研究中氯米芬和恩氯米芬组的 BUN 和 BUN/肌酐有变化，肌酐没有明确的变化不支持肾功能障碍。肾小球滤过功能丢失会导致 BUN 升高。人类 BUN 的下降是因为营养差（在控制情况下不可能发生），或大量液体摄入（假设伴发水肿）。同样，尽管使用恩氯米芬在第 0 天和第 12 天之间总血清睾酮升高，血清肌酐值没有差异，不支持在此短时间间隔内肌肉质量增加。

在研究过程中所有动物的血清钠水平比参考值低。在第 12 天氯米芬和珠氯米芬组的血清二氧化碳比参考值高。整个研究过程中所有动物的血清阴离子间隙更低，与钠结果平行。恩氯米芬使此参数向正常值方向增长。在所有治疗过程中受试动物中检测到的电解质失衡尚不明朗，但可能是 BUN 结果提示的同一液体紊乱现象的一部分。

尽管每种变化都没有达到统计学显著性，恩氯米芬治疗倾向于降低血清胆固醇，珠氯米芬倾向于提高同一参数。这些变化处于正常范围内，但是在短时间内两种异构体显示相反作用的趋势对进一步的监测有益，并且因为异构体选择性地具有雌激素激动剂或拮抗剂活性，趋势并不是不可预测的。可以预料如果长期应用，恩氯米芬比珠氯米芬对血清胆固醇更有利。

前面的结果说明对于提高总血清睾酮恩氯米芬比氯米芬或珠氯米芬更有效。珠氯米芬显然无效并且该缺陷限制了氯米芬在性腺机能减退中的任何应用，特别是因为它半衰期较长，氯米芬的珠氯米芬成分会随时间在循环中占优势。

当与珠氯米芬，以及甚至通常与氯米芬比较时，恩氯米芬在所有方面表现得相对优良。当考虑恩氯米芬降低胆固醇和肝酶的趋势而相反珠氯米芬升高同样参数的趋势时，这特别正确。如果能显示淋巴细胞 CD4⁺亚群没有降低或升高，恩氯米芬升高淋巴细胞计数的令人吃惊的趋势可能对患 AIDS 的男性有用。

实施例 2

使用反式克罗米酚以及反式克罗米酚和顺式克罗米酚比例大于 1 的混合物提高男性睾酮水平的方法

在给予反式克罗米酚之前，收集受试雄性的血液样品并测定睾酮水平，其中使用例如 Matsumoto 等，Clin. Endocrinol. Metab. 56: 720 (1983) (引入此处作为参考) 中描述的方法学。也可以按照例如 Tenover 等，J. Clin. Endocrinol. Metab. 65: 1118 (1987) 中所描述的测定游离的和与睾酮结合的性激素结合球蛋白 (SHBG) (该文描述了通过 α [³H] 二氢睾酮饱和度分析和放射免疫检测进行 SHBG 测定) 进行测量。例如根据 Tenover 等，J. Clin. Endocrinol. Metab. 65: 1118 (1987) 还测定了非 SHBG 结合的睾酮水平 (生物可利用睾酮)。还可以参见引入此处作为参考的 Soderguard 等，J. Steroid Biochem 16: 801 (1982)。

给予患者每日 1.5 mg/kg 剂量的克罗米酚，其中反式克罗米酚和顺式克罗米酚的比例大于 1。监测患者的睾酮水平以便可以调整剂量大小和剂量频率使睾酮在患者体内达到治疗水平。

健康年青和老年男性的正常分泌总血清睾酮曲线

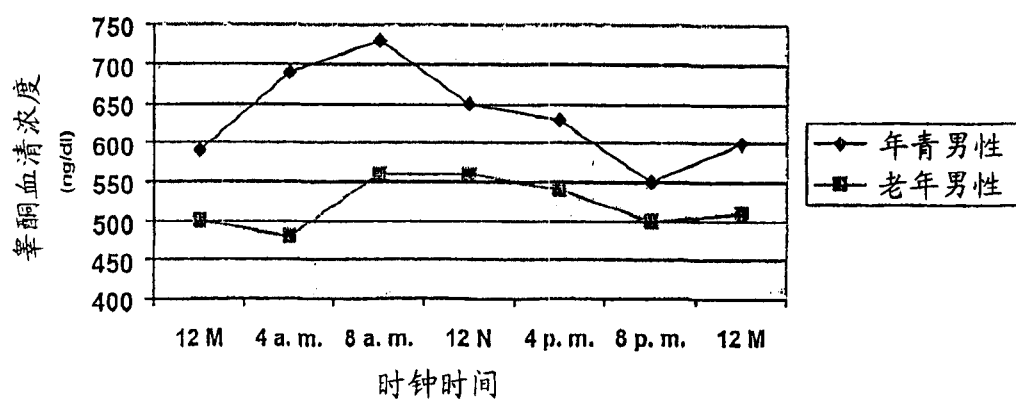


图 1

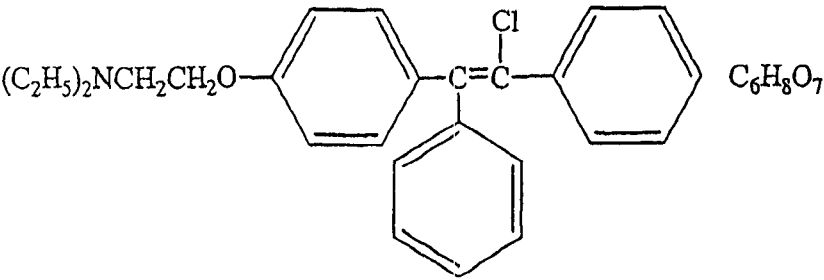


图 2

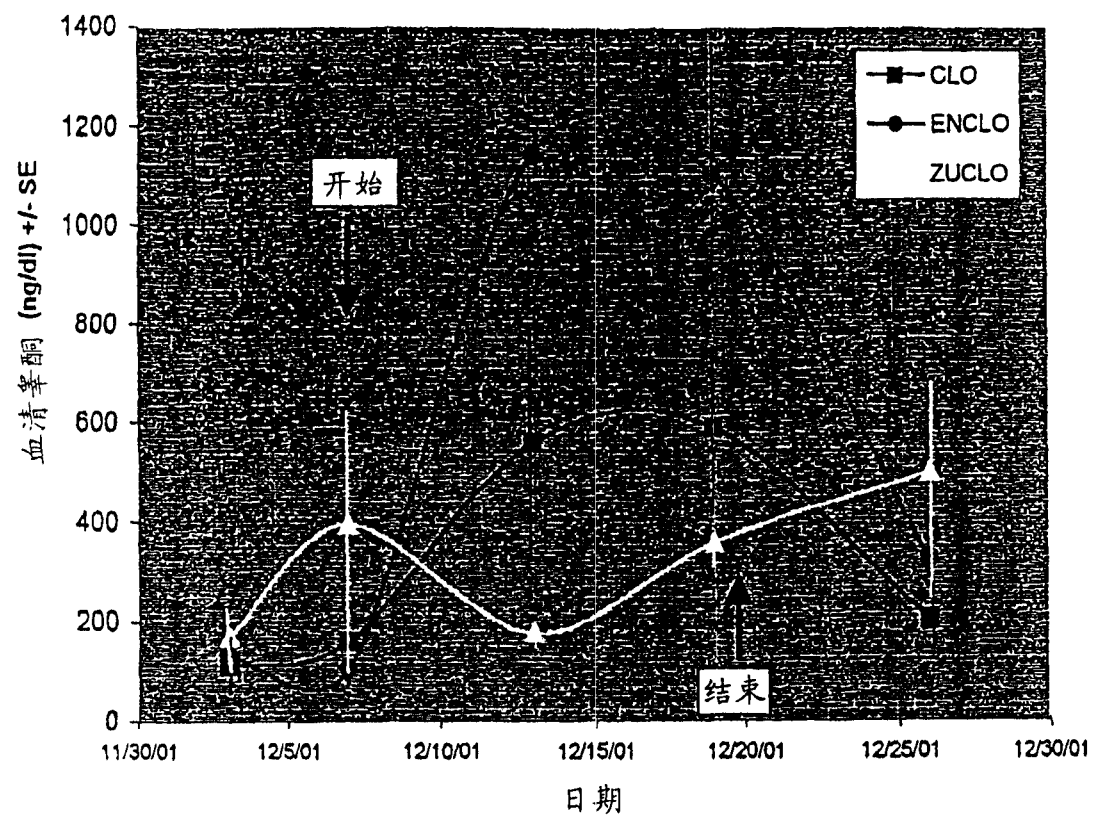


图 3