



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 103796644 B

(45)授权公告日 2017.05.03

(21)申请号 201280043378.9

(22)申请日 2012.09.06

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103796644 A

(43)申请公布日 2014.05.14

(30)优先权数据
61/532,459 2011.09.08 US
61/638,588 2012.04.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.03.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/053844 2012.09.06

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/036562 EN 2013.03.14

(73)专利权人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 A·泰勒 L·B·克里克斯坦

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
31100

代理人 沈端

(51)Int.Cl.
A61K 9/48(2006.01)

A61K 31/4196(2006.01)

A61P 5/26(2006.01)

A61P 15/08(2006.01)

(56)对比文件

CN 1549734 A,2004.11.24,

WO 03/082254 A1,2003.10.09,

US 5637605 A,1997.06.10,

WO 02/02113 A1,2002.01.10,

CN 1281361 A,2001.01.24,

WO 96/09057 A1,1996.03.28,

Gunapala Shetty et al..Effect of
long-term treatment with aromatase
inhibitor on testicular function of adult
male bonnet monkeys (M. radiata).

《Steroids》.1998,第63卷第414-420页,尤其摘
要,第415页右栏第5段,第416页图1.

Gunapala Shetty et al..Effect of
long-term treatment with aromatase
inhibitor on testicular function of adult
male bonnet monkeys (M. radiata).

《Steroids》.1998,第63卷第414-420页,尤其摘
要,第415页右栏第5段,第416页图1.

M. LANG et al..STRUCTURE-ACTIVITY
RELATIONSHIPS AND BINDING MODEL OF NOVEL
AROMATASE INHIBITORS.《J. Steroid Biochem.
Molec. Biol》.1993,第44卷(第4-6期),第421-
428页,尤其摘要.

(续)

审查员 刘明

权利要求书1页 说明书26页

(54)发明名称

芳香酶抑制剂用于治疗性腺功能减退和相关疾病的用途

(57)摘要

本发明涉及利用芳香酶抑制剂4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈提高睾酮水平及治疗性腺功能减退及相关疾病的方法。本发明还涉及以特定给药方案,利用该芳香酶抑制剂4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈提高睾酮水平及治疗性腺功能减

退及相关疾病的方法。本发明也涉及包含该芳香酶抑制剂4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈任选与其他活性成份组合的药物组合物。此外,本发明涉及包含所述药物组合物以及其给药说明书的药盒。

[接上页]

(56)对比文件

Gunapala Shetty et al..Effect of Estrogen Deprivation on the Reproductive Physiology of Male and Female Primates.《J. Steroid Biochem. Molec. Biol.》.1997, 第61卷(第3-6期),第157-166.

H. de Boer et al..Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism.《Diabetes, Obesity and Metabolism》.2005,第7卷第211-215页,尤其摘要,第212页右栏第3-4段.

1. 化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈在制备治疗血清总睾酮水平低于400ng/dL男性患者的性腺功能减退的药物中的应用,其中所述化合物是以每剂量包含0.001mg至1.0mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式提供,且其中所述化合物用于根据给药周期在每天一次一剂至每60天一次一剂的范围内的给药方案给予。

2. 如权利要求1所述的应用,其特征在于,所述治疗用于超重或肥胖的男性患者。

3. 如权利要求2所述的应用,其特征在于,所述患者优选是男性人类患者。

4. 如权利要求1或2所述的应用,其特征在于,所述治疗用于低促性腺激素性性腺功能减退。

5. 如权利要求1所述的应用,其特征在于,所述男性患者的血清总睾酮水平低于300ng/dL。

6. 如权利要求1所述的应用,其特征在于,所述化合物用于(i)预防或治疗一或多种选自代谢综合征、II型糖尿病、肥胖症及心血管疾病的病症,(ii)预防或治疗一或多种选自胰岛素抗性、葡萄糖不耐受及异常血脂症的病症,(iii)改善胰岛素敏感性和/或葡萄糖代谢和/或脂质概况,或(iv)预防或治疗一或多种选自下组的病症:性欲降低、自发勃起降低、勃起功能障碍、生育力降低、体毛损失、胡须减少(reduced shaving)、缺乏能量、疲劳、认知受损、抑郁症、情绪变化、骨矿质密度较低、骨折风险增加、肌肉量降低、肌肉强度降低、腹部脂肪量增加及身体表现能力受限。

7. 如权利要求1所述的应用,其特征在于,所述化合物是以每剂量包含0.005mg至0.5mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式提供。

8. 如权利要求7所述的应用,其特征在于,所述化合物是以每剂量包含0.01mg至0.1mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式提供。

9. 如权利要求7所述的应用,其特征在于,所述化合物是以每剂量包含0.005mg至小于0.05mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式提供。

10. 如权利要求1所述的应用,其特征在于,所述化合物是以每剂量包含0.01mg至1.0mg的形式提供,所述化合物用于以给药周期为每周一次一剂到每月一次一剂的给药方案来给予。

11. 如权利要求1所述的应用,其特征在于,所述化合物用于以给药周期为每周一次一剂的给药方案来给予。

12. 如权利要求1所述的应用,其特征在于,所述药物配制用于口服给药。

13. 如权利要求1所述的应用,其特征在于,所述药物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

芳香酶抑制剂用于治疗性腺功能减退和相关疾病的用途

【技术领域】

[0001] 本发明涉及利用芳香酶抑制剂4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]-双苯甲腈提高睾酮水平及治疗性腺功能减退及相关疾病的方法。本发明还涉及以特定给药方案利用芳香酶抑制剂4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]-双苯甲腈提高睾酮水平及治疗性腺功能减退及相关疾病的方法。本发明也涉及包含该芳香酶抑制剂4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]-双苯甲腈任选与其他活性成份组合的药物组合物。此外,本发明涉及包含所述药物组合物以及如何给予其的说明的药盒。

【发明背景】

[0003] 酶芳香酶(CYP19)在脂肪组织中大量表达,在脂肪组织中其将睾酮转换成雌二醇。在人类超重或肥胖症中,过量脂肪组织与过度芳香酶活性相关,该过度芳香酶活性进而导致男性及女性二者中的雌二醇水平较高。在超重及肥胖男性中,相对过量的雌二醇可进给回下视丘脑垂腺轴,阻抑促性腺激素分泌且从而阻抑睾丸睾酮产生以及精子生成。因此,严重肥胖症是与男性中的相对雄激素缺乏相关。此病状可称为OHH或肥胖低促性腺激素性性腺功能减退或肥胖男性的低促性腺激素性性腺功能减退。

[0004] 在1999-2002全国健康与营养检查调查(National Health and Nutrition Examination Survey)数据集中,在美国27.5%的20岁以上的男性具有高于30kg/m²的身体质量指数(BMI)。预期肥胖症的流行率在美国以及在全世界的发达及发展中国家会继续增加。在一项具有160名要求内科或外科治疗肥胖症的男性的研究中,低促性腺激素性性腺功能减退总体上占36%。在此研究中,低促性腺激素性性腺功能减退的流行率在彼等BMI为30-35kg/m²人群中为7.4%,线性升高至在BMI高于50kg/m²人群中的59.2%[Hofstra等人,2008]。基于肥胖症的流行率,我们估算美国的高达1500万男性及欧洲的100万男性将因低促性腺激素性性腺功能减退而患有雄激素缺乏。

[0005] 睾酮缺乏的后果有许多,包括以下症状:性欲降低、自发勃起降低、生育力降低、体毛损失及胡须减少(reduced shaving)、骨矿质密度较低、骨折风险增加、肌肉量及强度降低以及疲劳[Bhasin等人,2006]。另外,最近研究已证明,年长男性及患有肥胖症的男性中的睾酮缺乏也与代谢异常相关,包括胰岛素抗性、葡萄糖不耐受及脂质异常,其促使代谢综合征发病率增加且很可能心血管疾病风险增加。在一研究中,高达15%的糖尿病男性患有明显的性腺功能减退(睾酮<300ng/dL或<8nmol/L),且高达50%具有在正常值的较低范围内的睾酮(<12nmol/L或<450ng/dL)[Kapoor等人,2006及2007]。已在低睾酮水平与各种心血管风险因子之间建立起关联。最新流行病学研究也已将低睾酮与心血管死亡率联系在一起[Maggio等人,2009]。

[0006] 若干组织已制定出治疗男性性腺功能减退的指导原则,包括美国内分泌学会声明“向患有雄激素缺乏且具有低睾酮水平的出现症状的男性建议睾酮疗法,以诱导并维持次要性征并改善其性功能、幸福感、肌肉量及强度以及骨矿质密度”[Bhasin等人,2006]。通常建议藉由肌内或经皮途径的睾酮替代作为患有确诊性腺功能减退(睾酮<300ng/dL,与低睾酮的症状相关)的男性的标准护理,且睾酮替代可使性欲、肌肉量及强度正常化[Bhasin等

人,2006]。另外,睾酮替代改善患有性腺功能减退的男性的胰岛素抗性[Naharci等人,2007]。

[0007] 仅次于超重及肥胖症及其相关过度芳香酶活性,男性的性腺功能减退的其他原因包括原发性睾丸衰竭,其可归因于内源性缺陷或因创伤、感染或化学-或辐射疗法而获得;及阻抑促性腺激素的继发性衰竭,其可归因于压力、并发疾病或下视丘脑垂腺病症。

[0008] 睾酮缺乏的当前疗法极有限。大多数性腺功能减退男性是利用每2周至4周肌肉注射睾酮来治疗,通常需要拜访健康护理提供者。一些男性选择通常每天施用的睾酮凝胶或贴片。患有OHH且期望生育力的男性可利用肌肉或皮下注射HCG或促性腺激素来治疗。睾酮替代存在各种并发症,其可包括因外源性睾酮过度转换为雌二醇导致的男性乳房症、因阻抑促性腺激素导致的不孕症、因肌肉注射后及注射位置或施用位置刺激后睾酮升高及下降导致的情绪波动。除攻击性以外,过量睾酮可导致红血球过多症(红血球增生症)、前列腺肿大、睡眠呼吸中止及恶化的心脏衰竭。内分泌学会建议“不对患有乳腺癌或前列腺癌、未经进一步泌尿评估的可触及前列腺小结或硬结或大于3ng/ml的前列腺特异性抗原、红血球增生症(血球比>50%)、黏性过大、未经治疗阻塞性睡眠呼吸中止、国际前列腺症状评分(IPSS)[Barry等人,1992]大于19的严重下尿路症状或第III类或第IV类心脏衰竭的患者开始睾酮疗法。”及“应使用标准化计划监测接受睾酮疗法的男性”[Bhasin等人,2006]。

[0009] 由于显著阻抑HDL、增加血栓形成因子且常引起肝功能异常的肝首过效应,通常存在经口雄激素疗法禁忌。迄今为止,雄激素的所述肝效应也限制选择性雄激素受体调节剂(SARM)的临床效用。

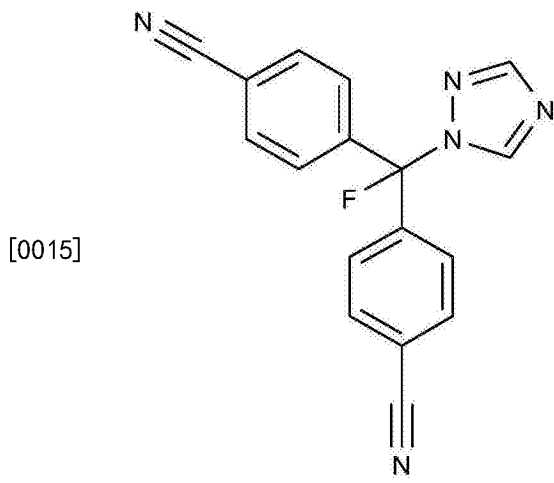
[0010] 也已在几个小的概念性证据研究中测试一些市售芳香酶抑制剂在性腺功能减退男性中的效力。来曲唑(Letrozole)每周以2.5mg的剂量给予,使12个OHH男性的总睾酮增加至正常范围内,阻抑其总雌二醇,并增加其LH及FSH[deBoer等人,2005;Loves等人,2008]。在此固定给药间隔,在大约一半的个体中游离睾酮升高至正常范围以上。其他研究者已在不受控研究中评价芳香酶抑制剂(来曲唑[de Boer等人,2005;Lapauw等人,2009;Loves等人,2008]、CGS20267[Trunet等人,1993]及阿那曲唑(anastrozole)[Medras等人,2007])的效应。

[0011] 迄今为止所实施所有临床研究的一可能缺点在于研究中所用的芳香酶抑制剂-阿那曲唑及来曲唑-经研发用于治疗停经后女性的激素依赖性癌(例如乳腺癌),且从而可能不最优适于治疗男性患者的性腺功能减退,尤其鉴于最优剂量及给药方案及可能副作用。临床试验中迄今为止所评价的剂量及给药方案包含每周给予2.5mg或1mg的各芳香酶抑制剂用于治疗性腺功能减退-其对应于患有激素受体阳性早期乳腺癌的停经后女性的辅助治疗所用的剂量,但非性腺功能减退的最优化治疗方案。

[0012] 的确,市售芳香酶抑制剂在患有性腺功能减退的男性中的人类PK/PD研究已显示,例如在大约一半个体中2.5mg每周剂量的来曲唑导致过多游离睾酮水平[Loves等人,2008]。迄今为止,仍没有充分评价芳香酶抑制剂对睾酮水平的效应及实际上如何使患有性腺功能减退的男性中的睾酮水平正常化的研究。

[0013] 因此,需要缓解性腺功能减退的睾酮缺乏驱动的症状且具有最低副作用的最优化治疗方案。尤其适于睾酮水平降低的男性患者的芳香酶抑制剂的研发将向此迄今为止不能有效靶向的疾病提供新颖治疗选择。

[0014] 除临床上批准的非类固醇芳香酶抑制剂阿那曲唑、来曲唑及法屈唑 (fadrozole) (其经批准用于藉由每天给予mg范围内的剂量来治疗激素依赖性乳癌) 以外, 若干其他芳香酶抑制剂已阐述于专利及科学文献中。所述化合物中的一者是芳香酶抑制剂4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基) 亚甲基] 双苯甲腈, 也称为4-[α -(4-氰基苯基)- α -氟-1-(1,2,4-三唑基) 甲基]-苯甲腈或CGP47645, 其首次阐述于1992年 [EP490816及US5,637,605] 且具有以下结构式



[0016] CGP47645是来曲唑的具有长时间作用时间的氟衍生物。此化合物在大鼠及猴子中的活体外及活体内初步实验显示与来曲唑类似的高达10倍高的芳香酶抑制效能, 且证明少于每天治疗方案 (less than daily treatment regimen) 的可能性。每周一次给予3mg/kg的CGP47645视为在成年雌性大鼠中达成药物去势的有效剂量 [Batzl-Hartmann等人, 1994]。已得出结论, CGP47645的半衰期足够长以维持与具有每周一次给药时间表的卵巢切除术类似的内分泌效力 [Bhatnagar等人, 1996]。然而, 尚未对此药物化合物实施进一步研究, 且从未研究其治疗激素依赖性癌或其他疾病 (例如子宫内膜组织异位症) 的可能性。

[0017] 目前, 在US及大多数其他国家中没有经批准治疗肥胖男性患者的性腺功能减退和/或睾酮缺乏的经口药理学治疗方案。如上文所述, 目前, 睾酮、HCG或促性腺激素注射是迄今为止所述患者的唯一选择。因此, 在此群体中对于研发减少与睾酮缺乏相关的病症及症状的药理学治疗存在重要且未满足的医学需求。

[0018] 具体而言, 将极期望使全身睾酮正常化、但不显著增加对雄激素的局部肝暴露的经口疗法。另外, 将期望获得达成更具生理意义的睾酮替代的可用治疗方案。

[0019] 考虑到与男性性腺功能减退及睾酮缺乏、具体而言肥胖或超重男性的低促性腺激素性性腺功能减退的迄今为止已知治疗选择有关的所有问题及缺点, 提供克服上述缺点并确实缓解或至少改善所述患者的新治疗选择将是极有利的。

【发明内容】

[0020] 因此, 在一方面中, 本发明涉及化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基) 亚甲基] 双苯甲腈用于治疗需要增加睾酮水平的男性患者。

[0021] 在一实施方式中, 该男性患者超重或肥胖。

[0022] 在第二方面中, 本发明涉及化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基) 亚甲基] 双

苯甲腈用于治疗男性患者的性腺功能减退。

[0023] 在第三方面中,本发明涉及化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈用于治疗超重或肥胖男性患者的性腺功能减退。

[0024] 在第四方面中,本发明涉及化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈用于治疗男性患者的低促性腺激素性性腺功能减退。

[0025] 在又一方面中,本发明涉及化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈用于治疗超重或肥胖男性患者的低促性腺激素性性腺功能减退。

[0026] 在又一方面中,本发明涉及化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈用于增加,较佳使患有性腺功能减退或低促性腺激素性性腺功能减退的男性患者,较佳患有性腺功能减退或低促性腺激素性性腺功能减退的超重或肥胖男性患者的睾酮水平正常化。

[0027] 在又一方面中,本发明涉及化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈用于治疗需要增加睾酮水平的男性患者,其中该化合物是以每剂量包含约0.0005mg至约5.0mg,较佳约0.0005mg至约2.0mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式提供,且用于根据给药周期在约每天一次至约每60天一次的范围内的给药方案给予。

[0028] 在又一方面中,本发明涉及4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的用途,其用于制造治疗需要增加睾酮水平的男性患者的药物。

[0029] 在又一方面中,本发明涉及4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的用途,其用于制造用以增加,较佳使患有低促性腺激素性性腺功能减退的超重或肥胖男性患者的睾酮水平正常化的药物。

[0030] 本发明的又一方面涉及4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的用途,其用于制造治疗需要增加睾酮水平的男性患者的药物,其中该化合物是以每剂量包含约0.0005mg至约5.0mg,较佳约0.0005mg至约2.0mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式提供,且用于根据给药周期在约每天一次至约每60天一次的范围内的给药方案给予。

[0031] 在又一方面中,本发明涉及经口药物组合物,其每剂量包含约0.0005mg至约5.0mg,较佳约0.0005mg至约2.0mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈,任选与一或多种药物上可接受的赋形剂组合。

[0032] 根据本发明的又一方面,提供包含以下的多件药盒(kit of parts):(i)包含4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈,任选与一或多种药物上可接受的赋形剂组合的此种药物组合物;以及(ii)说明(书),其涉及如何给予该药物组合物来治疗需要增加睾酮水平的男性患者、具体而言治疗男性患者,较佳超重或肥胖男性患者的性腺功能减退。

[0033] 在又一方面中,本发明涉及治疗需要增加睾酮水平的男性患者的方法,其包含向该患者给予有效量的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈。

[0034] 根据本发明的又一方面,提供治疗性腺功能减退的方法,其包含向需要其的男性患者给予有效量的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈。

[0035] 剂量可以是约0.0005mg至约5.0mg,较佳约0.0005mg至约2.0mg,且以给药周期在

约每天一次至约每60天一次的范围内的给药方案给予。

[0036] 缩写

[0037] 在整个说明书中,将使用以下缩写:

[0038] AE 不良事件

[0039] ANCOVA 互变异分析模型

[0040] AUC 浓度时间曲线下面积

[0041] BA 生物可用度

[0042] BE 生体相等性

[0043] BMD 骨矿质密度

[0044] BMI 身体质量指数

[0045] EOS 研究结束时

[0046] FDA 食品与药物管理局 (Food and Drug Administration)

[0047] GCP 临床试验管理规范 (good clinical practice)

[0048] GnRH 促性腺激素释放激素

[0049] HOMA-IR 胰岛素抗性的稳定模型评价

[0050] HRQoL 健康相关生活质量

[0051] i.v. 静脉内 (地)

[0052] LH 促黄体激素

[0053] LLN 正常值的下限

[0054] LLOQ 定量下限

[0055] mL 毫升

[0056] mm Hg 毫米汞柱

[0057] NCS 临床上不显著

[0058] NOAEL 无可观测不良反应含量

[0059] NTEL 无毒效应含量

[0060] o.d.或q.d. 一天一次

[0061] p.o. 经口 (per os/by mouth/orally)

[0062] PD 药效学

[0063] pH 氢离子浓度负对数

[0064] PK 药代动力学

[0065] SAE 严重不良事件

[0066] SOP 标准操作程序

[0067] TBD 待测定

[0068] ULN 正常值的上限

[0069] 定义

[0070] 在整个说明书及以下申请专利范围内,除非另外明确说明,否则利用以下含义来定义以下术语。

[0071] 本文所用术语“包含”及“包括”在本文中以其开放、非限制意义使用。

[0072] 当化合物、盐及诸如此类以复数形式使用时,此也指单一化合物、盐或诸如此类。

[0073] 本文所用“一”(“a”“an”)、该(“the”)、“至少一”及“一或多”可互换使用。

[0074] 除非另外明确指明使用背景,否则本文所用词语“或”通常以包括“和/或”的含义使用。

[0075] 也在本文中,由端点列举的数值范围包括归属于彼范围内的所有数值(例如,1至5包括1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5等)。

[0076] 术语“芳香酶抑制剂”是定义为藉由抑制酶芳香酶来防止雌激素自其代谢前体形成的化合物。

[0077] 本文所用术语“化合物”是指4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈,也称为4-[α -4-氰基苯基]- α -氟-1-(1,2,4-三唑基)-甲基-苯甲腈或CGP47645,首次于1992阐述于EP490816及US5,637,605中,其揭示内容以引用的方式并入本文中。

[0078] 化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈是在169.5°C处具有尖锐熔融吸热的结晶化合物。结晶粉末并非吸湿的且难溶于水。

[0079] 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈(CGP47645)是高度特异性且强效的芳香酶抑制剂,其在本文中经显示具有在人类中比来曲唑(Femara®,与CGP47645结构相关的市售芳香酶抑制剂)长的半衰期。人类胎盘微粒体芳香酶的活体外实验展示IC₅₀=6nM。将CGP47645经口给予至大鼠展示75小时的T_{1/2}。以AUC表示的暴露与所给予剂量成比例。在两个不同的芳香酶依赖性实验模型中,对大鼠的雄固烯二酮诱导的子宫肥大的抑制及对大鼠DMBA诱导的乳房肿瘤的抑制ED₅₀分别是0.003mg/kg及0.01mg/kg。所述结果表明,作为芳香酶抑制剂CGP47645的效力是来曲唑的大约10倍。

[0080] 除非另外说明,否则术语“化合物”在此应理解为涵盖任何及所有异构体(例如,对映异构体、立体异构体、非对映异构体、旋转异构体、互变异构体)或异构体的任何混合物、前药及该化合物的任何药物上可接受的加成盐。

[0081] 术语“睾酮水平”在本发明的上下文中是指血清中所量测的总睾酮或游离睾酮水平。在一实施方式中,术语“睾酮水平”是指血清总睾酮。“总睾酮”包括与性激素结合球蛋白(SHBG)结合且因而生物不可用的睾酮及游离的或与其他蛋白质(非SHBG结合)松散结合的睾酮。游离或生物可用的睾酮水平将自总睾酮及SHBG水平计算。较佳睾酮水平是在早晨(在6am与12pm之间)测定为“早晨睾酮水平”。睾酮及SHBG水平可使用实验室实施的简单血液测试来测定。

[0082] 术语“需要增加睾酮水平的男性患者”是定义为血清总睾酮水平低于450ng/dL或低于12nmol/L的男性个体。在一实施方式中,术语“需要增加睾酮水平的男性患者”是定义为血清总睾酮水平低于400ng/dL或低于350ng/dL或低于10nmol/L的男性个体。在一实施方式中,术语“需要增加睾酮水平的男性患者”是定义为血清总睾酮水平低于300ng/dL或低于8nmol/L的男性个体。

[0083] 在另一实施方式中,术语“需要增加睾酮水平的男性患者”是定义为具有-不考虑睾酮水平-升高的血清总雌二醇水平(和/或升高的总血清雌酮和/或硫酸雌酮和/或雌三醇水平)的男性个体。本发明上下文中的升高的雌二醇水平是定义为雌二醇水平高于各经批准分析的ULN。

[0084] 本文所定义的术语“超重患者”是指身体质量指数(BMI)等于或大于25kg/m²且小于30kg/m²(自其体重及身高计算)的患者。

[0085] 本文所定义的术语“肥胖患者”是指身体质量指数 (BMI) 等于或大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ (自其体重及身高计算) 的患者。

[0086] 身体质量指数 (BMI, 比较重量及高度的量度) 当 BMI 介于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 与 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 之间时将人定义为超重 (肥胖前期), 且当其大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 时定义为肥胖。

[0087] 本文所用术语“性腺功能减退”指总睾酮水平小于 $400\text{ng}/\text{dL}$ 、在某些实施方式中小于 $350\text{ng}/\text{dL}$ 且在其他实施方式中小于 $300\text{ng}/\text{dL}$ 的个体。或者, 术语“性腺功能减退”用于意指总睾酮水平小于 $12\text{nmol}/\text{L}$ 、在某些实施方式中小于 $10\text{nmol}/\text{L}$ 且在其他实施方式中小于 $8\text{nmol}/\text{L}$ 的个体。在一实施方式中, 术语“性腺功能减退”指早晨血清总睾酮水平低于 $300\text{ng}/\text{dL}$ 或低于 $8\text{nmol}/\text{L}$ 的男性个体。

[0088] 本文所定义的术语“低促性腺激素患者”是指具有不适当低的促性腺激素的患者。具体而言, 具有“不适当低的促性腺激素”的患者是定义为如下患者: (i) 促黄体激素 (LH) 水平 $\leq$ 各别经批准分析的 ULN, (ii) 促滤泡激素 (FSH) 水平 $\leq$ ULN, 且 (iii) 雌二醇在正常范围内或高于正常范围 (定义为 $\geq$ 经批准分析的 LLN)。

[0089] 在另一实施方式中, “低促性腺激素患者”应具有上文所定义的“不适当低的促性腺激素”及包括以下的正常下视丘/脑垂腺功能: (i) 在正常范围内的催乳激素水平, (ii) 在正常范围内的甲状腺刺激素 (TSH) 水平及 (iii) 在正常范围内的铁蛋白水平。

[0090] 本文所定义的术语“低促性腺激素性性腺功能减退”或“患有低促性腺激素性性腺功能减退的患者”是指患有本文所定义的性腺功能减退且如本文所定义为低促性腺激素的男性个体。

[0091] 本文所定义的术语“肥胖、低促性腺激素性性腺功能减退”或“患有性腺功能减退的肥胖、低促性腺激素男性患者”或“肥胖男性的低促性腺激素性性腺功能减退”是指如本文所定义为肥胖、患有本文所定义的性腺功能减退且如本文所定义为低促性腺激素的男性个体。在一实施方式中, 该患者是定义为满足以下准则的个体: (a) 身体质量指数 (BMI) $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$, (b) 早晨血清总睾酮水平低于 $400\text{ng}/\text{dL}$, 较佳低于 $350\text{ng}/\text{dL}$ 且更佳低于 $300\text{ng}/\text{dL}$, 及 (c) 具有上文所定义的不适当低的促性腺激素, 及 (d) 具有上文所定义的正常下视丘/脑垂腺功能。

[0092] 本文所定义的术语“超重低促性腺激素性性腺功能减退”或“患有性腺功能减退的超重、低促性腺激素男性患者”或“超重男性的低促性腺激素性性腺功能减退”是指如本文所定义为超重、患有本文所定义的性腺功能减退且如本文所定义为低促性腺激素的男性个体。在一实施方式中, 该患者是定义为满足以下准则的个体: (a) 身体质量指数 (BMI) 等于或大于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 且小于 $30\text{kg}/\text{m}^2$, (b) 早晨血清总睾酮水平低于 $400\text{ng}/\text{dL}$, 较佳低于 $350\text{ng}/\text{dL}$ 且更佳低于 $300\text{ng}/\text{dL}$, 及 (c) 具有上文所定义的不适当低的促性腺激素, 及 (d) 具有上文所定义的正常下视丘/脑垂腺功能。

[0093] 本文所用术语“睾酮水平的正常化”是定义为血清总睾酮水平 (较佳指早晨血清总睾酮水平) 升高至 $300\text{ng}/\text{dL}$ 以上或 $8\text{nmol}/\text{L}$ 以上。在一实施方式中, 其是定义为血清总睾酮水平 (较佳指早晨血清总睾酮水平) 升高至 $350\text{ng}/\text{dL}$ 以上、至 $400\text{ng}/\text{dL}$ 以上、至 $450\text{ng}/\text{dL}$ 以上或至 $8\text{nmol}/\text{L}$ 以上。

[0094] 本文所用术语“提高睾酮水平”是定义为与给予本发明化合物之前的睾酮水平相比, 给予该化合物之后总早晨血清睾酮水平增加至少 10%。在某些实施方式中, 术语“提高睾

酮水平”是定义为与给予化合物之前的睾酮水平相比,根据本发明向男性患者给予治疗有效量的化合物之后,总早晨血清睾酮水平增加至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%或甚至更高。

[0095] 本文所定义的术语“性腺功能减退的治疗”是指性腺功能减退疾病的治疗,其中该疾病是如本文中引言部分所述来定义。在一方面中,术语“性腺功能减退的治疗”包括患有血清睾酮水平减少的患者的治疗。

[0096] 本文所用术语“给药周期在约每天一次至约每60天一次的范围内的给药方案”是指其中活性化合物可每1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、...21天、...、26天、27天、28天、29天、30天...、35天、...、42天、...、49天、...、56天、57天、58天、59天、60天一次给予的给药方案。此术语包括(例如)如下给药方案:(i) 给药周期在约每天一次至约每60天一次的范围, (ii) 给药周期在约每2天一次至约每40天或6周一次的范围内, (iii) 给药周期在约每5天一次至约每月一次或约每4周一次或约每30天一次的范围内, (iv) 给药周期在约每周一次或约每7天一次至约每3周一次或约每20天一次的范围内,或(v) 给药周期在约每周一次或约每7天一次至约每两周一次或每10天一次的范围内。

[0097] 在此上下文中,术语“约”应具有对于每3天一次的给药方案“加/减1天”至对于每60天一次的给药方案“加/减10天”的含义。“约每3天一次”的给药方案是指每3天加/减1天给予一剂量的给药方案;“约每周一次”的给药方案是指每7天加/减2天给予一剂量的给药方案;“约一次每两周”的给药方案是指每14天加/减3天给予一剂量的给药方案;“约一次每4周”的给药方案是指每28天加/减4天给予一剂量的给药方案;“约每月一次”的给药方案是指每30天加/减4天给予一剂量的给药方案;“约一次每5周”的给药方案是指每35天加/减5天给予一剂量的给药方案;且“约一次每6周”的给药方案是指每42天加/减6天给予一剂量的给药方案。

[0098] 本文中特定药物剂量连用的术语“约”应具有药物剂量在加/减10%w/w,较佳加/减5%w/w或更少的标称药物剂量的范围内的含义。举例而言,约0.01mg活性成份的标称剂量可含有每剂量0.009mg至0.011mg,较佳0.0095至0.0105活性成份,而约0.5mg活性成份的标称剂量可含有每剂量4.5mg至5.5mg,较佳4.75至5.25活性成份。

[0099] 本文所用术语药物的“消除半衰期”是指血清或血浆中的药物浓度(例如)因藉由自然机制降解和/或清除或螯合而活体内降低一半所需要的时间。当藉由量测在药物摄入后在不同且连续时间所取的血浆样品中的药物浓度来以实验方式测定时,此参数称为“表观消除半衰期”,指定为 $T_{1/2}$ 。用于药代动力学分析及药物半衰期测定的方法将为熟习此项技术者所熟悉。诸如“表观消除半衰期” $T_{1/2}$ 及曲线下面积(AUC)等药代动力学参数可自药物的血浆或血清浓度对时间的曲线确定。具体而言,以下药代动力学定义应适用:

[0100] AUC_{0-t} 时间0至时间“t”的AUC,其中t是最后取样时间点[质量×时间×体积⁻¹]。

[0101] $AUC_{0-\infty}$ 时间0至无穷大的AUC[质量×时间×体积⁻¹]。

[0102] C_{max} 单一剂量给予后所观测最大(峰值)血浆、血液、血清或其他体液药物浓度[质量×体积⁻¹]。

[0103] C_{last} 最后可量测血浆、血液、血清或其他体液药物浓度。

[0104] CL 药物自血浆的总身体清除率[体积×时间⁻¹]。

[0105] 自其他体液的清除率值可藉由使用适当下标来注释,例如 CL_b 是指自血液的清除率且 CL_u 是指未结合药物自血浆的清除率。若清除率跟在血管外剂量后面且生物可用度参数未知,则记号应为 CL/F 。

[0106] t 药物给予后的时间 [时间]。

[0107] T_{last} 最后可量测浓度的时间 (当 C_{last} 存在)。

[0108] T_{max} 单一剂量给予后达到最大 (峰值) 血浆、血液、血清或其他体液药物浓度的时间 [时间]。

[0109] $T_{1/2}$ 与半对数浓度-时间曲线 [时间] 的末端斜率 (λ_z) 相关的消除半衰期。

[0110] 血浆和/或血清样品中的药物浓度可藉由许多不同方式测定,例如HPLC或LC-MS/MS分析。在一实施方式中,血浆中4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的浓度是使用定量下限 (LL0Q) 为0.1ng/mL或更好的经验证LC-MS/MS方法来分析。在另一实施方式中,人类血浆中4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的浓度是使用定量下限 (LL0Q) 为0.025ng/mL的经验证LC-MS/MS方法来分析。

[0111] 本文中特定表观消除半衰期连用的术语“约”应具有表观消除半衰期在加/减20%w/w,较佳加/减15%w/w或更少的特别提及表观消除半衰期的范围内的含义。在一实施方式中,与特定表观消除半衰期连用的术语“约”应具有对于约14天的表观消除半衰期“加/减2天”至对于约30天的表观消除半衰期“加/减5天”的含义。约20天的表观消除半衰期应是指20天“加/减3天”的表观消除半衰期,约25天的表观消除半衰期应是指25天“加/减4天”的表观消除半衰期,且约30天的表观消除半衰期应是指30天“加/减5天”的表观消除半衰期。

[0112] 本文所用术语“治疗期”是指其中向患者给予化合物的时期的长度。词组“至少约2个月的治疗期”应具有如下含义:应将化合物连续给予 (根据给药方案) 至少2个月,但也可能更长,例如连续给予至少3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月等。通常,治疗也可超过12个月的时期,即化合物可考虑用于连续长期治疗。然而,可存在较短治疗期或间歇性治疗期较可取的情况。

[0113] 本文中特定长度的治疗期连用的术语“约”应具有每个治疗月“加/减5天”的含义,即“约2个月”的治疗期应是指2个月加/减10天的治疗期,“约3个月”的治疗期应是指3个月加/减15天的治疗期等。

[0114] 【发明详述】

[0115] 现显示芳香酶抑制剂4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈具有具体解决需要增加睾酮水平的男性患者、具体而言超重或肥胖和/或患有性腺功能减退、尤其低促性腺激素性性腺功能减退的男性患者的需求的可能性。

[0116] 芳香酶催化内源性睾酮至雌二醇的转换且此外具体而言存在于过量脂肪组织中。升高的血清雌二醇水平可抑制脑垂腺LH分泌且从而减少血清睾酮水平。给予4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈 (高度选择性芳香酶抑制剂) 显示睾酮至雌酮、硫酸雌酮及雌二醇的转换呈剂量依赖性减少且从而增加内源性睾酮水平。

[0117] 虽然性腺功能减退的习用药物疗法藉由补充睾酮或给予HCG或促性腺激素起作用,但4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的给予抑制藉由芳香酶进行的睾酮转换、尤其脂肪组织中藉由芳香酶进行的局部睾酮转换,其尤其针对超重或肥胖患者。由于男性、具体而言患有超重或肥胖症的男性的睾酮缺乏常与代谢异常 (包括胰岛素抗性、

葡萄糖不耐受及脂质异常,其促使代谢综合征、II型糖尿病及心血管疾病的发病率增加)相关,故认为给予4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]-双苯甲腈尤其适于此患者群体。

[0118] 因此,给予4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]-双苯甲腈经由抑制所有位置、尤其(然而)脂肪组织中的睾酮至雌激素转换来改善在患有确诊低促性腺激素性性腺功能减退的超重或肥胖男性患者中的治疗效力。认为若患者患有一或多种病症选自胰岛素抗性、葡萄糖不耐受及异常血脂症,则给予尤其有用。认为藉由给予4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈来提高睾酮水平尤其可用于改善此患者群体的胰岛素敏感性、改善其葡萄糖代谢和/或改善其脂质概况。

[0119] 具体而言,认为给予4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]-双苯甲腈藉由使睾酮水平正常化有效地改善患有低促性腺激素性性腺功能减退的超重或肥胖男性患者的胰岛素敏感性。另外,认为本发明治疗改善胰岛素敏感性且改善血糖控制(如藉由较低餐后葡萄糖、较低HbA1c水平可量测),以防止糖尿病前期进展成糖尿病,帮助身体脂肪量减少并提高身体瘦肉量。

[0120] 此外,认为给予4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]-双苯甲腈预防、改善或治疗与性腺功能减退相关的其他病状,所述病状包括(但不限于)性欲降低、自发勃起降低、勃起功能障碍、生育力降低、体毛损失、胡须减少、缺乏能量、疲劳、认知受损、抑郁症、情绪变化、骨矿质密度较低、骨折风险增加、肌肉量降低、肌肉强度降低、腹部脂肪量增加、身体表现能力受限及心血管风险。

[0121] 也认为当男性患者需要增加肌肉量及强度时,当患者需要使身体组成正常化时,当患者需要降低腹部脂肪量(如藉由腰围和/或腰/臀围比来评价)时,当患者需要改善性功能及欲望时,当患者需要提高生育力时和/或当患者需要增加骨矿质密度时,给予本发明4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]-双苯甲腈是有用的。

[0122] 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈是芳香酶的强效且具选择性抑制剂。芳香酶抑制的IC₅₀及K_i值是在人类胎盘的微粒体部分中来测定,且显示化合物是IC₅₀为大约6.2nM的竞争性抑制剂[Batzl-Hartmann等人,1994]。

[0123] 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈在雌性雄性狗中的毒理学研究显示在雄性与雌性狗之间暴露(AUC及C_{max})不存在一致差异。T_{max}值是在给药后1h至24h的范围内。通常,C_{max}水平的动物间可变性较小。通常,在每周经口给药4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈持续4周或22周之后,在所测试的所有剂量水平下,对化合物的平均血浆暴露与单一剂量后所观测到者类似,表明无药物累积。对于雄性及雌性狗而言,在所测试的所有剂量水平下在单一及多个剂量的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈后,暴露(AUC及C_{max})的增加通常与剂量增加成比例。此外,在所有剂量水平下给药1周、4周及12周后雄性狗血清中睾酮水平的量测显示睾酮水平显著升高,此证明4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的可能性。

[0124] 在人类中,首先于人类女性志愿者中,在评价安全性及耐受性的单一、渐增剂量方案(参见实施例3)、以及测定药物的组织半衰期的¹⁴C-4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈ADME研究(实施例4)中研究该化合物。第一研究显示中位数T_{max}发生于摄食的1小时内,且半衰期极长,在0.01mg以上的剂量下为大约25天。在停经后女性的人类

ADME研究中,与暴露于血浆相比,化合物在脂肪组织中以1-3倍的速率累积,且清除模式相同。考虑到患有性腺功能减退的超重或肥胖的低促性腺激素男性的过度芳香酶活性主要发生在脂肪组织中,认为关于对芳香酶活性的最优阻抑,4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈具有理想药代动力学分布曲线。假设对脂肪芳香酶活性的阻抑使得血清雌二醇减少,LH及FSH增加,且血清睾酮增加。

[0125] 用于治疗患有性腺功能减退的肥胖低促性腺激素男性患者的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的正进行的研究显示此新治疗方案在目标患者群体中的有效性(实施例5)。

[0126] 认为用于治疗患有性腺功能减退的超重或肥胖的低促性腺激素男性患者的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的有效量是在每剂量约0.0005mg至约5.0mg,较佳约0.0005mg至约2.0mg,更佳约0.001mg至约1.0mg,更佳约0.005mg至约0.5mg,最佳约0.01mg至约0.1mg、约0.005mg至小于0.05mg4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的范围内。在一实施方式中,认为有效剂量为每剂量高于0.0005mg、0.001mg、0.005mg或0.01mg,但低于2.0mg、1.0mg、0.5mg、0.1mg或0.05mg4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈。在替代实施方式中,认为有效剂量是在约0.005mg至小于0.01mg的范围内。

[0127] 在另一实施方式中,可考虑利用经界定负荷剂量的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈开始治疗,且然后在单一剂量后(例如单一剂量后1天、2天、3天、4天、5天或6天或甚至6天以上)评价睾酮反应,并根据治疗方案(例如每天剂量、每周剂量或每月剂量)基于急性睾酮反应向上或向下调整下一剂量。在本发明的一实施方式中,4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈剂量的负荷剂量是0.3mg,接着每周剂量是0.1mg。

[0128] 本发明揭示缓解性腺功能减退的睾酮缺陷驱动的症状且具有额外有益治疗效应的最优化治疗方案。尤其适于性腺功能减退男性患者的芳香酶抑制剂的研发为此疾病提供新颖治疗选择。本发明尤其解决患有相关症状及病症的超重或肥胖的低促性腺激素性腺功能减退男性患者。

[0129] 因此,本发明涉及化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈治疗需要增加睾酮水平的男性患者的用途。在一实施方式中,本发明涉及化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈治疗肥胖或超重男性患者的用途。

[0130] 在一实施方式中,本发明涉及化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈治疗男性患者的性腺功能减退,较佳男性患者的低促性腺激素性腺功能减退,最佳超重或肥胖男性患者的低促性腺激素性腺功能减退的用途。

[0131] 此外,本发明涉及化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈治疗需要增加睾酮水平的男性患者的用途,其中该化合物是以每剂量包含约0.0005mg至约5.0mg,较佳约0.0005mg至约2.0mg4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式提供,且用于根据给药周期在约每天一次至约每60天一次的范围内的给药方案给予。

[0132] 在本发明的上下文中,措辞“化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈治疗(...)的用途”应理解为“用于治疗(...)的化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈”或“化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈制

造用于治疗(...)的药物中的用途”。两种含义相等地涵盖于本发明的范围内。

[0133] 在一实施方式中,患者是男性人类患者,较佳是超重或肥胖男性人类患者。对于性腺功能减退及相关病状而言,治疗超重或肥胖男性人类患者最佳;然而若适当,也可涵盖治疗需要增加睾酮的其他男性患者。

[0134] 在一实施方式中,需要增加睾酮水平的男性患者患有性腺功能减退,较佳低促性腺激素性性腺功能减退。具体而言,本发明涉及治疗肥胖或超重男性人类患者的低促性腺激素性性腺功能减退。

[0135] 在一实施方式中,本发明涉及化合物在上文所提及患者群体中增加,较佳使睾酮水平正常化的用途。具体而言,考虑增加,较佳使患有低促性腺激素性性腺功能减退的超重或肥胖男性患者的睾酮水平正常化。

[0136] 在(具体而言)患有超重或肥胖症的男性中,低血清睾酮浓度预测或与代谢综合征及II型糖尿病相关。

[0137] 因此,在一实施方式中,本发明涉及化合物的用途,其用于预防或治疗上文所提及患者,较佳患有性腺功能减退或低促性腺激素性性腺功能减退的患者,较佳患有性腺功能减退或低促性腺激素性性腺功能减退的超重或肥胖患者的一或多种选自代谢综合征、II型糖尿病、肥胖症及心血管疾病的病症。

[0138] 在另一实施方式中,本发明涉及化合物的用途,其用于预防或治疗上文所提及患者,较佳患有性腺功能减退或低促性腺激素性性腺功能减退的患者,较佳患有性腺功能减退或低促性腺激素性性腺功能减退的超重或肥胖患者的一或多种选自胰岛素抗性、葡萄糖不耐受及异常血脂症的病症。

[0139] 在又一实施方式中,本发明涉及化合物的用途,其用于改善上文所提及患者,较佳患有性腺功能减退或低促性腺激素性性腺功能减退的患者,较佳患有性腺功能减退或低促性腺激素性性腺功能减退的超重或肥胖患者的胰岛素敏感性和/或葡萄糖代谢和/或脂质概况。

[0140] 另外,本发明涉及化合物的用途,其用于预防或治疗一或多种选自选自下组的病症:性欲降低、自发勃起降低、勃起功能障碍、生育力降低、体毛损失、胡须减少、缺乏能量、疲劳、认知受损、抑郁症、情绪变化、骨矿质密度较低、骨折风险增加、肌肉量降低、肌肉强度降低、腹部脂肪量增加及身体表现能力受限,其中患者需要增加睾酮水平。具体而言,患者患有性腺功能减退或低促性腺激素性性腺功能减退,较佳超重或肥胖且患有低促性腺激素性性腺功能减退。

[0141] 在与本文中所定义的化合物用途相关的本发明其他实施方式中,化合物是以每剂量包含约0.0005mg至约5.0mg,较佳约0.0005mg至约2.0mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式提供。例如,化合物可以每剂量包含以下量的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式提供:约0.0005mg、约0.001mg、约0.005mg、约0.006mg、约0.007mg、约0.008mg、约0.009mg、约0.01mg、约0.015mg、约0.02mg、约0.025mg、约0.03mg、约0.035mg、约0.04mg、约0.45mg、约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg、约0.09mg、约0.1mg、约0.15mg、约0.2mg、约0.25mg、约0.3mg、约0.35mg、约0.4mg、约0.45mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg或至多约2mg或5mg。例如,化合物可以每剂量包含约0.1mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式提供。在一实施方式中,化合物是以

每剂量包含约0.01mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式提供。

[0142] 具体而言,化合物是以每剂量包含约0.0005mg至约0.5mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式,较佳以每剂量包含约0.001mg至约1.0mg,更佳约0.005mg至约0.5mg,最佳约0.01mg至约0.1mg或约0.005mg至小于0.05mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的形式提供。

[0143] 在一实施方式中,化合物欲根据如下给药方案给予:给药周期在约每天一次,较佳每周一次或每两周一次给予一剂量至约每60天一次给予一剂量的范围内。在一实施方式中,本发明涉及化合物根据如下给药方案使用的用途:给药周期为约每天一次、约每2天一次、约每5天一次、约每周一次、约每两周一次、约每3周一次、约每4周一次、约每月一次及约每6周一次,较佳约每周一次或每两周一次给予一剂量。

[0144] 在与化合物用途相关的本发明其他实施方式中,化合物是以如上文所述每剂量包含约0.0005mg至约1.0mg的任一形式提供,根据给药周期是选自约每天一次、约每2天一次、约每周一次、约每10天一次、约每两周一次、约每4周一次、约每月一次及约每6周一次的给药方案给予。具体而言,化合物是以如下形式提供:每剂量包含约0.01mg至约0.1mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈,例如每剂量包含约0.01mg、约0.02mg、约0.03mg、约0.04mg、约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg或约0.09mg,较佳每剂量0.1mg,根据给药周期为约每周一次或每两周一次或约每4周或约每月一次的给药方案给予。

[0145] 在一些实施方式中,化合物欲间歇性地给予。在所述实施方式中,向患者给予(例如)包含约0.0005mg至约5.0mg,较佳约0.0005mg至约2.0mg 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的剂量的化合物并持续至少1天,任选接着给予上文所述给药方案、例如给药周期在约每天一次至约每60天一次的范围内的给药方案中的其他剂量,接着是不给药时期,持续约1天至约6个月或更长的时期,例如持续约1天、约2天、约1周、约10天、约2周、约4周、约1个月、约6周、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月或约6个月的时期。

[0146] 在本发明的一方面中,提供化合物 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈用于经口给予。

[0147] 在本发明的另一方面中,当向患者给予时,化合物 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈显示至少约14天、至少约20天及至少约25天的表观消除半衰期。在一实施方式中,化合物甚至可显示至少约30天或甚至至少35天的表观消除半衰期。在另一实施方式中,化合物可显示大约22天至29天的表观消除半衰期。在另一实施方式中,化合物可显示大约23天至27天的表观消除半衰期。藉助实施例3及4来证明在人类中此异常长的半衰期。鉴于显示约1周的半衰期的先前大鼠实验[Batzl-Hartmann等人,1994及Bhatnagar等人,1996],所观测结果完全出乎意料。化合物在人类中此意外的极长半衰期导致本发明的特定给药时间表。

[0148] 在本发明的一实施方式中,欲向本文所定义的患者给予化合物 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈,持续至少约2个月,较佳至少约3个月的治疗期。在另一实施方式中,本文所定义的化合物的给予可延长至甚至更长,且经提供用于连续治疗。

[0149] 另外,本发明是指用于治疗需要增加睾酮水平的男性患者的方法,其包含向该患者给予有效量的 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈。

[0150] 此外,本发明涉及用于治疗需要增加睾酮水平的男性患者的方法,其包含以约0.0005mg至约5.0mg的剂量,较佳以约0.0005mg至约2.0mg的剂量以给药周期在约每天一次至约每60天一次的范围内的给药方案向患者给予有效量的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈。

[0151] 在一实施方式中,该男性患者肥胖。在另一实施方式中,该男性患者超重。在另一实施方式中,该方法用于治疗性腺功能减退或低促性腺激素性性腺功能减退。具体而言,治疗方法用于治疗超重或肥胖男性患者的性腺功能减退,较佳用于治疗超重或肥胖男性患者的低促性腺激素性性腺功能减退。

[0152] 该需要增加睾酮水平的男性患者也可需要预防或治疗一或多种选自代谢综合征、II型糖尿病、肥胖症及心血管疾病的病症。在又一实施方式中,该患者需要预防或治疗一或多种选自胰岛素抗性、葡萄糖不耐受及异常血脂症的病症。具体而言,该患者需要改善胰岛素敏感性或需要改善葡萄糖代谢或需要改善脂质概况。

[0153] 该需要增加睾酮水平的男性患者也可需要预防或治疗一或多种选自下组的病症:性欲降低、自发勃起降低、勃起功能障碍、生育力降低、体毛损失、胡须减少、缺乏能量、疲劳、认知受损、抑郁症、情绪变化、骨矿质密度较低、骨折风险增加、肌肉量降低、肌肉强度降低、腹部脂肪量增加及身体表现能力受限。

[0154] 在又一实施方式中,该需要增加睾酮水平和/或患有性腺功能减退的男性患者需要增加肌肉量及强度,需要使身体组成正常化,需要降低腹部脂肪量,需要改善性功能及欲望,需要提高生育力或需要增加骨矿质密度。

[0155] 此外,本发明涉及用于治疗需要增加睾酮水平的男性患者的方法,其包含向该患者给予有效量的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈,其中给予化合物使睾酮水平比在给予化合物之前的睾酮水平增加至少10%。在又一实施方式中,给予化合物使睾酮水平正常化。

[0156] 上文针对化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈治疗上述疾病中的一者的用途所述的所有实施方式应经适当变通后适用于也上文所提及利用此化合物治疗各别疾病的方法。

[0157] 因此,4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的有效量可以是每剂量约0.0005mg至约5.0mg、每剂量约0.0005mg至约2.0mg、每剂量约0.001mg至约1.0mg或每剂量约0.005mg至约0.5mg,例如每剂量0.001mg、约0.005mg、约0.006mg、约0.007mg、约0.008mg、约0.009mg、约0.01mg、约0.015mg、约0.02mg、约0.025mg、约0.03mg、约0.035mg、约0.04mg、约0.45mg、约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg、约0.09mg、约0.1mg、约0.15mg、约0.2mg、约0.25mg、约0.3mg、约0.35mg、约0.4mg、约0.45mg、约0.5mg。具体而言,4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]-双苯甲腈的有效量是每剂量约0.01mg。

[0158] 可根据给药周期在约每天一次至约每60天一次的范围或在约每周一次至约每月一次的范围内的给药方案给予选自每剂量约0.0005mg至约5.0mg、每剂量较佳约0.0005mg至约2.0mg的有效量的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈。

[0159] 更具体而言,可根据给药周期选自约每天一次、每2天一次、每周一次、约每10天一次、约每两周一次、约每4周一次、约每月一次及约每6周一次的给药方案给予每剂量约0.0005mg至约5.0mg、每剂量较佳约0.0005mg至约2.0mg、每剂量更佳约0.01mg至约0.1mg的

有效量的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈。可根据给药周期为约每周一次或每两周一次或每4周一次或每月一次的给药方案给予每剂量约0.01mg至约0.1mg(例如每剂量约0.01mg、约0.02mg、约0.03mg、约0.04mg、约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg或约0.09mg)的有效量的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈。

[0160] 在另一实施方式中,当根据本发明的治疗方法给予时,化合物显示至少约14天,较佳至少约20天,更佳至少约25天且最佳至少约30天的表观消除半衰期。

[0161] 在又一实施方式中,本发明涉及用于治疗本文中所定义需要增加睾酮水平的男性患者的方法,其包括向该患者给予单一剂量的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈,其中该剂量在3天至30天的时间内使睾酮的有效血液浓度增加。具体而言,睾酮的血清浓度比在给予化合物之前的血清睾酮浓度增加至少10%。

[0162] 化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈可呈各种制剂形式(例如,非经肠(例如,水性或油性悬浮液)或经口(例如,片剂、粉末、胶囊、颗粒、水性或油性悬浮液))提供。较佳地,该化合物是以根据所述给药方案给予的可口服制剂形式提供。然而,缓慢释放制剂或储积物或经皮制剂也可用于给予该化合物。

[0163] 因此,根据本发明的又一实施方式,提供经口药物制剂,其每剂量包含约0.0005mg至约5.0mg,较佳约0.0005mg至约2.0mg4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈,任选与一或多种药物上可接受的赋形剂组合。

[0164] 在一实施方式中,药物组合物每剂量包含约0.001mg至约1.0mg,较佳约0.005mg至约0.5mg,更佳约0.01mg至约0.1mg,例如约0.02mg、约0.03mg、约0.04mg、约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg或约0.09mg,最佳约0.01mg4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈。

[0165] 为制备本发明的药物制剂,可将药物上可接受的惰性赋形剂添加至可呈固体或液体的组合物的组份中。固体形式制剂包括粉剂、片剂、可分散颗粒、胶囊及扁囊剂。

[0166] 固体药物上可接受的赋形剂可为一或多种物质,其可用作载剂、稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、黏结剂或片剂崩解剂;其也可作为囊封材料。

[0167] 在粉末中,微细固体赋形剂是以与微细活性组份的混合物形式提供。在片剂中,活性组份与具有必要黏结性质的赋形剂依适宜比例混合,并压制为期望形状及尺寸。

[0168] 适宜赋形剂包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、单水乳糖、糖、果胶、糊精、淀粉、黄蓍胶(tragacanth)、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、玉米淀粉、胶状无水二氧化硅、二氧化钛、低熔点蜡、可可脂及诸如此类。

[0169] 术语“制剂”意欲包括活性组份与作为载剂提供胶囊的囊封材料的混合物,在胶囊中该活性化合物(与其他载剂一起或无其他载剂)由载剂包围,由此该载剂与活性化合物相联结。类似地,也包括扁囊剂。片剂、粉剂、扁囊剂及胶囊可用作适于经口给予的固体剂型。

[0170] 液体形式组合物包括溶液、悬浮液及乳液。作为适于非经肠给予的液体制剂的实例可提及活性化合物的无菌水溶液或水-丙二醇溶液。液体组合物也可在聚乙二醇水溶液中以溶液形式配制。可藉由将活性组份溶于水中并根据需要添加适宜着色剂、矫味剂、稳定剂及增稠剂来制备供经口给予的水溶液。可藉由将微细活性组份与黏性材料(例如,天然合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及药物配制技术中熟知的其他悬浮剂)一起分散于水中来制备供经口使用的水性悬浮液。

[0171] 药物制剂可呈单位剂型。在该形式中,组合物可分为含有适当量的活性组份的单位剂量。单位剂型可为封装制剂,该封装含有分散量的制剂,例如在小瓶或安瓿中的经包装片剂、胶囊及粉剂。该单位剂型本身也可是胶囊、扁囊剂或片剂,或其可是适当量的任何所述经包装形式。

[0172] 在又一实施方式中,本发明涉及上文所述经口药物组合物,当向患者给予时,其显示4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的表观消除半衰期为至少约14天,较佳至少约20天,更佳至少约25天且最佳至少约30天。在一实施方式中,该化合物甚至可显示至少约30天的表观消除半衰期。在另一实施方式中,该化合物可显示大约22天至29天的表观消除半衰期。

[0173] 在另一实施方式中,本发明是指包含以下的多件药盒:(i) 药物组合物,其包含本文中所定义的化合物4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈;以及(ii) 说明(书),其涉及如何给予该药物组合物来治疗需要增加睾酮水平的男性患者具体而言治疗男性患者,较佳超重或肥胖男性患者的性腺功能减退或低促性腺激素性性腺功能减退。所述说明(书)将详细解释欲如何给予该化合物的给药方案,如下文中更详细阐述。

[0174] 在又一实施方式中,本发明是指包含以下的多件药盒:(i) 药物组合物,其每剂量包含约0.0005mg至约5.0mg,较佳约0.0005mg至约2.0mg,较佳约0.001mg至约1.0mg,更佳约0.005mg至约0.5mg,最佳约0.01mg至约0.1mg或约0.005mg至小于0.01mg4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈;以及(ii) 说明(书),其涉及如何给予该药物组合物。所述说明(书)将详细解释欲如何给予该化合物的给药方案,如下文中更详细阐述。

[0175] 在又一实施方式中,本文中所定义的多件药盒包含陈述以下的说明(书):药物组合物用于治疗需要增加睾酮水平的男性患者,具体而言治疗男性患者,较佳超重或肥胖男性患者的性腺功能减退或低促性腺激素性性腺功能减退。具体而言,所述说明(书)陈述,欲根据给药周期在约每天一次至约每60天一次的范围内的给药方案给予药物组合物,该给药方案较佳选自给药周期为约每2天一次、约每5天一次、约每周一次、约每两周一次、约每3周一次、约每4周一次、约每月一次及约每6周一次,较佳约每周一次或每两周一次的给药方案。

[0176] 在另一实施方式中,多件药盒的说明(书)是以散页形式或以药物组合物的包装上的印刷内容形式提供。

[0177] 藉由下列实施例进一步阐释本发明,但其不应理解为限制性的。

实施例

[0178] 实施例1-4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈的制备

[0179] 以下实施例阐述合成4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈(也称为4-[α -(4-氟基苯基)- α -氟-1-1,2,4-三唑基]-甲基)-苯甲腈或CGP47645)的方法,如Lang等人,美国专利第5,637,605号中所揭示:

[0180] 用5ml的THF稀释0.8mmol六甲基二硅氮烷钾存于1.6ml甲苯中的溶液,且在冷却至-78℃后,向其中添加190mg4-[α -(4-氟基苯基)-1-(1,2,4-三唑基)甲基]-苯甲腈(参见EP-A-236940,实施例20a)存于3ml THF中的溶液。在相同温度下,搅拌1小时后,逐滴添加至301mg N-氟-二甲基糖精磺内酰胺存于3ml THF中的深红色溶液中。再在-78℃下1.5小时

后,将反应混合物于1小时内加热至室温,并倾倒至氯化铵存于水中的饱和溶液中,且然后用二氯甲烷萃取。经氯化镁干燥并藉由蒸发浓缩溶剂产生粗产物,藉助急骤层析法(SiO_2 , 己烷/乙酸乙酯9:1、4:1至1:1)纯化该粗产物。TLC(SiO_2 , CHCl_3 /甲醇9:1, $R_f=0.85$); IR (KBr): 2220cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.46及7.76 (8H, m)、8.07 (1H, s)、8.16 (1H, s)。

[0181] Lang等人,美国专利第5,376,669中所阐述与制备4-[α -(4-氰基苯基)- α -氟-1-1,2,4-三唑基)-甲基]-苯甲腈有关的所有揭示内容以引用的方式并入本文中。

[0182] 上一段落是指EP-A-236940实施例20a。EP-236940的美国相同专利是Bowman,美国专利第4,749,713号。EP-A-236940(美国相同专利第4,749,713号)的实施例20(a)陈述,根据美国专利第4,749,713号的实施例2中的程序使4-[1-(1,2,4-三唑基)-甲基]-苯甲腈与叔丁氧化钾及4-氟苯甲腈反应,从而产生4-[α -(4-氰基苯基)-1-(1,2,4-三唑基)-甲基]苯甲腈, m.p. 181°C - 183°C 。

[0183] 美国专利第4,749,713号的实施例2的程序提供:搅拌叔丁氧化钾(61.6g)存于二甲基甲酰胺(500mL)中的悬浮液并冷却至 -10°C (冰盐浴),且添加4-(1-咪唑基甲基)-苯甲腈(45.6g)存于二甲基甲酰胺(250mL)中的溶液,以使得反应温度保持低于 0°C 。在 0°C 下将所得溶液搅拌0.5小时,且然后添加4-氟苯甲腈(38.3g)存于二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液,同时保持反应温度低于 5°C 。0.75小时后,藉由添加足够3N盐酸将反应混合物中和至pH7,且然后在减压下去除大部分溶剂。用水(500mL)稀释残余物,且将粗产物萃取至乙酸乙酯($3\times 200\text{mL}$)中。然后用3N盐酸($3\times 150\text{mL}$)萃取合并的萃取物,且在用乙酸乙酯(100mL)洗涤后一酸萃取物后,利用6N氢氧化铵使溶液变碱(pH8),且将产物再次萃取至乙酸乙酯($3\times 150\text{mL}$)中。将合并的萃取物干燥(MgSO_4),藉由利用木炭处理来脱色,且然后蒸发,从而得到呈油状物的粗4-[α -(4-氰基苯基)-1-咪唑基甲基]-苯甲腈。将此物质溶解于异丙醇(250mL)中,且将温热溶液与琥珀酸(14.4g)一起搅拌。在用二乙醚(100mL)稀释并在室温搅拌下后,半琥珀酸盐分离。将该盐过滤掉,用少许冷异丙醇洗涤,且然后空气干燥,从而提供4-[α -(4-氰基苯基)-1-咪唑基甲基]-苯甲腈半琥珀酸盐, m.p. 149°C - 150°C 。半富马酸盐具有m.p. 157°C - 158°C 。

[0184] Bowman,美国专利第4,749,713号中所阐述与制备4-[α -(4-氰基苯基)-1-(1,2,4-三唑基)-甲基]苯甲腈有关的所有揭示内容以引用的方式并入本文中。

[0185] 实施例2:4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈(CGP47645)的制剂

[0186] 4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈(CGP47645)是以代表供经口给予的立即释放剂型的硬明胶胶囊形式提供。该剂型是在1号或3号粉红色不透明胶囊中含有白色至浅黄色粉末的硬明胶胶囊。提供3个强度,含有每硬明胶胶囊0.1mg、0.5mg或1.0mg CGP47645。制备硬明胶胶囊所用的赋形剂是乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉(corn、maize)、乙醇酸淀粉钠、硬脂酸镁、胶状二氧化硅。所有赋形剂遵照适用法定专著的要求(Ph.Eur., NF)。将硬明胶胶囊包装于具有铝感应密封且配备有儿童安全螺旋帽闭合的HDPE瓶中。

[0187] 藉由以下制程制备含有硬明胶胶囊的CGP47645:称取如下表2中所示产生最终组合物的各量的所需要赋形剂及适当量的CGP47645药物物质。然后,将大约50%的玉米淀粉填充至适宜容器中,添加药物物质,接着添加其余50%的玉米淀粉,从而得到药物物质介于两个玉米淀粉层之间的夹层。掺和并筛分此混合物产生药物物质(DS)预混合物。将其余赋形剂(微晶纤维素、喷雾干燥的乳糖、乙醇酸淀粉钠及胶状二氧化硅[Aerosil®200])混合并筛

分并转移至适宜容器中。然后将DS预混合物添加至含有经筛分赋形剂的容器中,且将混合物掺和在在一起。最后,将预筛分硬脂酸镁添加至含有DS的掺合物中,且再次掺和此混合物,从而产生最终掺合物。将最终掺合物填充至硬明胶胶囊中。

[0188] 下表2指示0.1mg、0.5mg、1mg及10mg强度的CGP47645硬明胶胶囊的组成。

[0189] 表2:

[0190]

成份	每胶囊量(mg)				
	0.1 mg ¹	0.1 mg ²	0.5 mg ¹	1 mg ²	10 mg ²
胶囊内容物					
CGP47645	0.1	0.1	0.5	1.0	10.0
单水乳糖	96.0	192.0	96.0	192.0	175.5
微晶纤维素	30.0	60.0	30.0	60.0	50.0
玉米淀粉	14.15	28.4	13.75	27.5	40.0
乙醇酸淀粉钠(A型)	7.5	15.0	7.5	15.0	15.0
硬脂酸镁	1.5	3.0	1.5	3.0	3.0
胶状无水二氧化硅	0.75	1.5	0.75	1.5	1.5
胶囊填充物重量	150.0	300.0	150	300.0	295.0
空胶囊壳					
胶囊壳	48.0	76.0	48.0	76.0	76.0
总胶囊重量	198.0	376.0	198.0	376.0	371.0

[0191] ¹填充于3号胶囊;²填充于1号胶囊

[0192] 实施例3:4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈(CGP47645)的单一递增剂量研究

[0193] 这是在停经前及停经后女性中评价单一剂量的4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈(CGP47645)的安全性及耐受性、PK及PD效应的随机化、双盲、安慰剂-及活性对照的单一递增剂量研究。有8个具有8个以6:2CGP47645:安慰剂随机化的停经后个体的组,其接受单一剂量的CGP47645,所述单一剂量始于0.01mg的剂量并进行至20mg,达到毒理学暴露覆盖范围的极限值。患者接受含有0.1mg、1mg及10mg药物物质的硬明胶胶囊或适当的相匹配安慰剂胶囊。对于最低的两个给药组,使用含有0.1mg药物的胶囊来重构用于给药0.01及0.03给药强度(组1及2)的CGP47645经口溶液。

[0194] 未达到最小中毒剂量(MTD)。具有8个无生育可能性的停经前个体的单一组(组编号9)接受CGP476450.1mg或安慰剂,以6:2随机化,且最后一个组接受来曲唑2.5mg作为内部阳性对照组用于PD量测。表3显示基于对自此研究获得的浓度-时间曲线的初步分析的PK参数。

[0195] 表3:停经后及停经前女性的CGP47645药代动力学

[0196]

剂量	组		C _{max} (ng/mL)		T _{max} (hr)	AUC(0-t _{last}) (ng*hr/mL)		T1/2 (天)	
(mg)	编号	大小	平均值	CV (%)	中位数	平均值	CV (%)	平均值	CV (%)
0.01	1	(n=5)	0.2	21.7	1	1.4	53.2	2.3	127.5
0.03	2	(n=6)	0.4	18.7	0.6	24.1	34.0	16.5	36.0
0.1	3	(n=6)	1.8	13.4	1	123.1	10.7	18.2	10.9
0.3	4	(n=6)	5.1	14.1	1	605.1	49.0	23.5	19.9
1	5	(n=5)	12.8	22.0	1	3201.9	37.2	22.4	38.5
3	6	(n=6)	38.4	17.0	1	10053.0	16.7	25.0	8.4
10	7	(n=6)	123.8	26.4	2	41745.	17.3	27.3	17.6

[0197]

						5			
20	8	(n=6)	269.8	30.9	2	76731.6	11.4	26.9	16.5
0.1	9	(n=6)	1.7	15.1	1	116.2	17.1	23.5	31.0
2.5	来曲唑	(n=8)	33.5	27.0	1	1667.7	40.8	2.9	40.7

[0198] CGP47645呈现雌酮、硫酸雌酮及雌二醇的剂量比例药代动力学及剂量依赖性抑制。在停经后与停经前女性之间未观测到CGP47645药代动力学差异。CGP47645迅速吸收，T_{max}为0.5-2h；中位数T_{max}发生于摄食的1小时内。C_{max}及AUC二者以剂量比例方式增加。CGP47645呈现10-30%的低个体间可变性及在23天至27天范围内的完全出乎意料长的半衰期。

[0199] 在停经后女性中，该研究显示在PD参数方面具有效力的证据，其中在0.1mg及0.3mg的剂量下雌酮抑制即已至少等于来曲唑。在停经后女性中，出现瞬态雌激素抑制的最低的单一剂量是0.01mg；且在停经后女性中使用化学发光或放射免疫分析，观测到最大雌激素抑制的最低的单一剂量是0.1mg。未观测到对类固醇激素合成或代谢中所涉及的其他酶的抑制；具体而言，在24小时尿收集中雄激素水平、黄体酮、醛固酮、皮质醇、ACTH或17-酮

或17-OH类固醇没有变化。对藉由DEXA测定的骨密度及T分数的个别列表的最终审查表明,对于接受3mg或更少的剂量的CGP47645组中或来曲唑2.5mg组内的个体,骨密度随时间无明显变化。对于10mg及20mg剂量组中的个体,与基线相比,在6个月时,腰脊柱处而非臀部的骨密度存在小但临床上显著的降低。

[0200] 实施例4:单一经口剂量的1mg¹⁴C-4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈在健康停经后女性中的药代动力学-ADME研究

[0201] 该研究是对8个健康停经后女性的单一剂量、单一群组、开放标签ADME研究。该研究中所登记的个体接受用10 μ Ci的¹⁴C-CGP47645标记的1mg CGP47645。基于动物ADME信息及针对其他芳香酶抑制剂可获得的剂量信息,1mg CGP47645的药物剂量经选择为大概治疗上相关。该研究设计是由以下组成:28天筛查期、1次基线拜访(第1天)、自第1天入院开始直至第7天出院的住院期、第14($\pm$ 1)天及第21($\pm$ 1)天的2次门诊拜访用于PK血液收集、2次个体特异性脂肪组织收集拜访及研究结束时6个月安全性跟进拜访。

[0202] 此研究的主要目标是评价CGP47645至腹部脂肪组织中的分配作为对外周组织靶向的量度及评价是否存在T_{1/2}较长代谢物,以及阐明代谢特征、获得关于分泌途径及质量平衡的信息。以稀疏取样方案收集脂肪组织样品,其中每一个体经历两次脂肪组织收集,其中每一个体在不同时间进行活检。

[0203] 发现单一经口给予1mg ¹⁴C-CGP47645安全且耐受良好。在向健康停经后女性单一经口给予1mg ¹⁴C-CGP47645后,CGP47645的药代动力学的特征可在于快速且几乎完全吸收,接着血浆浓度快速下降,此表明广泛分布至各组织中。此接着是长时间末期,其具有低却持久的血浆浓度,给药后持续长于4000h。估计末端消除半衰期为大约28天。浓度时间曲线表明CGP47645在组织与血液之间快速平衡,接着CGP47645自血液缓慢消除,此是CGP47645清除的速率限制步骤。此可藉由血浆及脂肪组织的平行末端斜率来反映,即血浆及组织中的消除速率类似。

[0204] 6天后所分泌的总放射性的大约84%是经肾消除,其中仅16%被回收为未改变药物。血浆中未检测到代谢物,且¹⁴C-CGP47645是有所分析血浆样品中所检测到的唯一放射性化合物。藉由液体闪烁计数[LSC]量测的¹⁴C-CGP47645在血浆中的浓度-时间曲线及藉由液体层析-质量质谱法[LC-MS]量测的母体CGP47645在血浆中的浓度-时间曲线几乎不重叠,此进一步表明血浆中不存在代谢物。然而,¹⁴C-CGP47645消除的主要机制似乎是代谢、接着肾分泌。尿中所识别的3种主要代谢物是甲醇衍生物及CGP47645的两种葡萄糖醛酸酐。不同时间点的尿样品的代谢物特征曲线(metabolite pattern)相当,此表明代谢物的形成是速率限制步骤。

[0205] 总体而言,¹⁴C-CGP47645的药代动力学的特征可在于快速吸收,接着血浆浓度快速下降,此表明广泛分布至各组织中。估计母体药物的末端消除半衰期为大约28天。

[0206] 实施例5:分析经口4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈是否增加或使肥胖低促性腺激素性腺功能减退男性的睾酮水平正常化的研究。

[0207] 此是开放标签剂量探索研究、接着平行群组、随机化、双盲研究,以评价在肥胖、低促性腺激素性腺功能减退男性中利用4,4'-[氟-(1-H-1,2,4-三唑-1-基)亚甲基]双苯甲腈(CGP47645)进行的12周治疗的安全性、耐受性及药效学。该研究设计为2部分研究,其中部分1为标签开放性,以最好地测定用于部分2的适当剂量水平,该部分2是随机化、双盲、安

安慰剂对照的设计。该研究评价CGP47645的安全性及耐受性,并确定与安慰剂相比,以每周给药间隔给予的低剂量的CGP47645是否使肥胖、低促性腺激素性性腺功能减退(OHH)男性的睾酮水平正常化并改善其胰岛素敏感性。

[0208] 研究设计:如上文所述,此是在肥胖、低促性腺激素性性腺功能减退(OHH)男性中的2部分研究,其中部分1是确立适当给药的单一群组、标签开放、非随机化研究。在所有个体已成功完成4周的治疗后,其继续持续至多总计12周的治疗。然后接着以平行群组、随机化、双盲安慰剂对照的设计进行部分2,用于12周治疗,其中4周治疗后进行中期分析。该研究的两个部分具有至多28天筛查期、一天基线、12周治疗期(11个每周剂量)、接着3个月跟进期。

[0209] 筛查期用于评价合格性,并逐渐减少不容许用药的患者。准许筛查时满足纳入/排除准则的个体进行基线评估。准许个体在经口葡萄糖耐受性测试(OGTT)评估之前的晚上进入研究场所,以确保维持禁食状态。相同的过夜住院适用于所有预定OGTT评估日。在第一剂量后,收集药代动力学(PK)、药效学(PD)及安全性评价,持续至多24小时。个体在部分1中的随后用于药效学血液评估的10次给药拜访中的每一次的前1-2天、且在部分2中的每一次给药拜访之前至多72小时返回该场所。在12周治疗期结束时,要求患者大约每6周一次返回该场所用于安全性跟进评估,持续3个月。安全性评价包括体格检查、ECG、生命体征、标准临床实验室评估(血液学、血液化学及尿分析)、不良事件及严重不良事件监测。PK及PD(性类固醇)评价在该研究的整个持续时期内发生过多次,且每当将两者安排在同一拜访中时同时收集。

[0210] 基于CGP47645的在血清中为大约22-29天且在脂肪组织中可能甚至更长的极长半衰期、其线性PK曲线,最小患者间可变性,选择每周一次给予0.01mg剂量的CGP47645作为起始剂量。使用药代动力学建模来界定剂量频率及剂量对稳态暴露的影响。选择每周一次给药作为初始评估的最优方法。使用该模型来评估使OHH男性的睾酮正常化所需要的CGP47645的剂量,及负荷剂量的可能影响。药效学预测也是基于在女性中的最小剂量(0.01mg),在单一渐增剂量研究(实施例3)中证明该最小剂量具有药效学效应。

[0211] 因此,对于该研究的部分1,决定其以0.01mg作为负荷剂量起始,单一剂量后5或6天评价睾酮反应,并基于急性睾酮反应向上或向下调节下一每周剂量。预期每周维持剂量不超过0.5mg。对于至少前4周的治疗,在其后续给药之前量测个体的性类固醇水平。基于先前反应调节后续剂量。

[0212] 对于部分2(盲法研究),对于CGP47645及安慰剂二者,剂量调节均基于临床讨论和/或算法(基于部分1的发现)。选择由0.3mg的起始剂量、接着0.1mg每周给药组成的固定剂量方案用于该研究的部分2。

[0213] 对于部分1(试验的剂量范围探索部分),若睾酮水平是在正常范围内,则将在第2周给予CGP47645(0.002mg)或安慰剂的负荷剂量的1/5。若游离睾酮高于正常值,则第2周剂量将是负荷剂量的1/10(0.001mg)。若游离睾酮低于正常值,则第2周剂量将是负荷剂量的1/2(0.005mg)。以1/2对数量级调节后续每周剂量,以使游离睾酮水平正常化。

[0214] 研究药物:如实施例2中所述的供经口摄入的CGP47645的1mg(1号)及0.1mg(3号)胶囊;以溶液形式稀释此研究的较低剂量。

[0215] 群体:总计大约44个个体将随机参加该研究。所述个体是满足肥胖、低促性腺激素

性腺功能减退 (OHH) 的准则且已通过筛查评价的成年男性患者,遵照纳入/排除准则并已提供书面同意书。对于部分1,需要约14个患者,而部分2需要至多30个患者,该至多30个患者以1:1比随机进行活性物质及安慰剂治疗。

[0216] 纳入准则包含:

[0217] 1. 男性满足如下界定的肥胖、低促性腺激素性腺功能减退的准则:

[0218] a. 患者的身体质量指数 (BMI) $\geq 30\text{kg/m}^2$

[0219] b. 患者在筛查和/或基线期期间至少单独两次早晨血清总睾酮水平 $< 300\text{ng/dL}$

[0220] c. 给定低睾酮,患者在筛查时具有不适当低的促性腺激素:

[0221] i. 促黄体激素 (LH) $\leq \text{ULN}$

[0222] ii. 促滤泡激素 (FSH) $\leq \text{ULN}$

[0223] iii. 雌二醇在正常范围内或高于正常范围 (定义为 $\geq$ 经批准分析的 LLN)

[0224] d. 正常下视丘/脑垂腺功能,其包括:

[0225] i. 催乳激素:在正常范围内

[0226] ii. 甲状腺刺激素 (TSH):在正常范围内

[0227] iii. 铁蛋白:在正常范围内

[0228] 2. 患者同意使用障壁避孕法 (例如,保险套),持续该研究的持续时间且在其研究结束拜访后持续至少3个月以避免化合物暴露于其伴侣。

[0229] 排除准则包含患有与肥胖症无关或由于其他潜在问题导致的性腺功能减退的患者;及患有重大的主要器官类疾病的患者 (例如肾或肝疾病)。

[0230] 此研究的主要目的是证明每周给予低剂量的CGP47645使肥胖、低促性腺激素性腺功能减退 (OHH) 男性的睾酮水平正常化。此外,欲展示在OHH男性中CGP47645对胰岛素敏感性的药效学 (基于HOMA-IR)。

[0231] 此研究的次要目标包括评价CGP47645在OHH男性中的安全性及耐受性,评价CGP47645对葡萄糖、胰岛素及脂质代谢的药效学效应,及OHH男性的身体组成,及测定CGP47645在OHH男性中的药代动力学。

[0232] 评价及评估:将在该研究中实施以下评价:

[0233] 1. 背景、人口统计学及管理评价

[0234] • 纳入/排除准则;相关病史/最近医学病状

[0235] • 人口统计学

[0236] • 体格检查,包括前列腺指诊

[0237] • 国际前列腺症状评分 (IPSS)

[0238] • 肝炎筛查、HIV筛查

[0239] • 酒精测试、药物筛查

[0240] • 催乳激素、铁蛋白及甲状腺刺激素 (TSH)

[0241] • 药物给予:每次给予研究药物

[0242] • 研究完成信息

[0243] • 评论

[0244] 2. 安全性及耐受性评价

[0245] • 生命体征及身体量测

- [0246] o 体重 (将计算BMI)
- [0247] o 体重*
- [0248] o 体温
- [0249] o 血压、脉搏率
- [0250] • ECG评估
- [0251] • 血液学;血液化学;尿分析
- [0252] • 前列腺特异性抗原 (PSA)
- [0253] • 不良事件:自首次给予研究药物的时间直至研究完成为止。将在起始研究治疗之前但在签署知情同意书之后发生的不良事件记录于病史/最近医学病状个案报告表上
- [0254] • 严重不良事件:自签署同意书的时间直至研究完成后30天为止
- [0255] • 伴随药物/重要的非药物疗法:对于研究期间容许及限制药物的记录要求的细节,参考进入准则及伴随药物。
- [0256] 3. 药代动力学 (PK) 血液评价:将在研究的治疗期多次收集PK样品。也将在安全性跟进期每6周收集PK评价。预期最终的PK评定 (draw) 将发生于第24周/EOS,可能的情况是,若在彼时间后仍存在临床上相关的可检测血液CGP47645水平,则收集额外样品。
- [0257] 4. 药效学评价 (欲于每一收集日的一天中相同时间收集)
- [0258] • 性激素:
- [0259] o 睾酮 (总)
- [0260] o 雌二醇 (总)
- [0261] o 性激素结合球蛋白 (SHBG)
- [0262] o 生物可用睾酮
- [0263] o 二氢睾酮 (DHT)
- [0264] 注:游离睾酮及游离雌二醇将自总睾酮/雌二醇及SHBG水平计算
- [0265] • 促黄体激素 (LH)、促滤泡激素 (FSH) 及抑制素A及B
- [0266] • 用于精子计数及运动性的精液分析,仅在研究不限制非切除输精管的男性时进行
- [0267] • 身体组成 (藉由DEXA)
- [0268] • 身体量测
- [0269] o 体重 (所推导BMI)
- [0270] o 腰围、臀围 (所推导腰-臀比)
- [0271] • OGTT:在葡萄糖负载前-10分钟、葡萄糖负载后0分钟 (葡萄糖负载前)、15分钟、30分钟、60分钟、90分钟、120分钟及180分钟血液取样
- [0272] o 葡萄糖
- [0273] o 胰岛素
- [0274] o HOMA-IR及QUICKI (自禁食胰岛素及葡萄糖值推导)
- [0275] o HbA1c (将是安全性实验室收集的部分)
- [0276] • 禁食脂质参数 (LDL、HDL、三甘油酯)
- [0277] • 骨生物标记:C端端肽 (CTx1)、骨钙化素、骨碱性磷酸酶及原胶原1型N-前肽 (PINP)

[0278] • 藉由登阶功率(power stair climb)进行的肌肉功能评价

[0279] • 生活质量问卷:老年男性症状(AMS)量表

[0280] 分析方法-效力及药效学分析:

[0281] 部分1是设计为开放标签剂量探索期。部分1中第4周结束时的主要效力终点是在已接受适当剂量的个体中总的及游离睾酮及雌二醇可正常化的证明。

[0282] 该研究的部分2的主要目的是评价利用CGP47645使睾酮正常化对胰岛素敏感性的影响。关于基线及正治疗值二者,将主要效力/药效学变量HOMA-IR的数据转换成对数尺度,并在每一时间点使用共变量分析进行分析,其中治疗作为类别变量且基线作为共变量。自共变量分析推导治疗差异的点估计值及95%信赖区间。以类似方式分析相关胰岛素敏感性指数QUICKI。评价睾酮水平的变化与HOMA-IR值或QUICKI值的变化间的相关性。

[0283] 以类似方式分析次要效力/药效学变量,包括性激素水平、禁食及餐后葡萄糖(AUC及峰值)、餐后胰岛素、HbA1c、禁食脂质、体重、腰臀比、促黄体激素(LH)、促滤泡激素(FSH)、抑制素A及B及藉由登阶功率进行的肌肉功能评价。可任选实施数据的对数变换。对于需要非参数方法以供分析的数据分布,使用Wilcoxon秩和检定。

[0284] 藉由叙述统计学总结关于骨生物标记-C端端肽(CTx1)、骨钙化素、骨碱性磷酸酶及原胶原1型N-前肽(PINP)的数据以及关于精液分析及生活质量问卷的数据。

[0285] 最初12周治疗(该研究的开放标签剂量探索部分)的初步结果:14个肥胖、性腺功能减退男性接受0.003mg至5mg的每周经口剂量的CGP47645。例如,患者接受以下的每周经口剂量:每剂量0.1mg;每剂量0.3mg;每剂量介于0.01mg与0.03mg之间;每剂量介于0.003mg与0.3mg之间;每剂量介于0.003mg与1mg之间;每剂量介于0.1mg与0.3mg之间;每剂量介于0.01mg与1mg之间;每剂量介于0.2mg与1mg之间;每剂量介于0.3mg与1mg之间;每剂量介于0.1mg与3mg之间;或每剂量介于1mg与5mg之间。调节剂量以使睾酮正常化,且若累积暴露接近停药后女性中所测试的最高单一剂量暴露(20mg),则在12周期间停止给药。所有个体耐受CGP47645良好,无频繁AE,无SAE且无戒断。初步分析显示在治疗期间睾酮(藉由RIA所量测)在所有男性中个别地升高至正常范围内且平均而言升高至正常范围内。初步结果表明睾酮自基线至第12周的平均变化是大约2倍($250 \pm 22.3 \text{ ng/dL}$ 至 $550 \pm 191.8 \text{ ng/dL}$)。基于其他初步分析,血清雌二醇(藉由LC-MS量测)减少大约30-50%(基线至第12周的平均变化是 $24 \pm 4.9 \text{ pg/mL}$ 至 $18 \pm 9.4 \text{ pg/mL}$),但如藉由高灵敏度LC-MS分析评价并未受到阻抑(检测下限是 2 pg/mL)。

[0286] 所引用及进一步相关文献

[0287] • Barry MJ、Fowler FJ、O'leary MP等人(1992).The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia(美国泌尿学会良性前列腺增生症状指数).Journal of Urology,148:1549-1557

[0288] • Bathnagar等人(1996),Pharmacology of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors(非固醇性芳香酶抑制剂的药理学),刊于Jorge R.Pasqualini、Benita S.Katzenellenbogen编写的《激素依赖性癌症》(Hormone-dependent cancer)中,由Informa Health Care出版,1996,ISBN0824796977,第155-168页

[0289] • Batzli-Hartmann等人(1994)Pharmacological Profile of CGP47645,a new non-steroidal aromatase inhibitor with a long duration of action(一种新型长效

非固醇性芳香酶抑制剂CGP47645的药理学概况), 刊于Rao等人编辑,《第14届国际癌症大会会刊》(Proceedings of the XVI International Cancer Congress), Bologna:Monduzzi Editore,1994:3041-3047

[0290] • Bhasin S,Cunningham GR,Hayes FJ,Matsumoto AM,Snyder PJ,Swerdloff RS 及Montori VM(2006).Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes:An Endocrine Society Clinical Practice Guideline(在患雄激素缺乏综合征的成年男性中的睾酮疗法:内分泌学会临床实践指南).The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism,91:1995-2010

[0291] • de Boer H,Verschoor L,Ruinemans-Koerts J及Jansen M(2005).Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism(低促性腺激素性性腺功能减退的严重肥胖男性中来曲唑使得血清睾酮水平正常化).Diabetes,Obesity and Metabolism,7:211-215

[0292] • EP490816及US5,637,605

[0293] • Hofstra J,Loves S,van Wageningen B,Ruinemans-Koerts J,Janssen H 及 de Boer H(2008).High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment(寻求肥胖治疗的男性中低促性腺激素性性腺功能减退的高流行性).Netherlands journal of medicine,66:103-109

[0294] • Kapoor D,Aldred H,Clark S,Channer KS及Jones TH(2007).Clinical and Biochemical Assessment of hypogonadism in Men With Type2Diabetes(II型糖尿病男性患者中性腺功能减退的临床和生化评估).Diabetes Care,30:911-917

[0295] • Kapoor D,Goodwin E,Channer KS,Jones TH(2006).Testosterone replacement therapy improves insulin resistance,glycaemic control,visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type2diabetes(患II型糖尿病的性腺功能减退男性患者中睾酮替代疗法能改善胰岛素耐受、高血糖控制、内脏脂肪化和高胆固醇血症).Eur J Endocrinol.2006年6月;154(6):899-906

[0296] • Lapauw B,T'Sjoen G,Mahmoud A,Kaufman JM及Ruige JB(2009).Short-term aromatase inhibition:effects on glucose metabolism and serum leptin levels in young and elderly men(短期芳香酶抑制:青年和老年男性中对血糖代谢和血清瘦素水平的影响).European Journal of Endocrinology,160:397-402

[0297] • Loves S,Ruinemans-Koerts J及de Boer H(2008).Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism(在肥胖相关性男性性腺功能减退中每周一次来曲唑使血清睾酮正常化).European Journal of Endocrinology,158:741-747

[0298] • Maggio M,Basaria S(2009).Welcoming low testosterone as a cardiovascular risk factor(欢迎低睾酮成为心血管风险因子).International Journal of Impotence Research21:261-264

[0299] • Medras M,Jozkov Pawel及Slowinska-Lisowska M(2007).Serum,Seminal Plasma,and Sperm Count Monitoring During Treatment of Idiopathic Gynecomastia With an Aromatase Inhibitor(在特发性男子女性型乳房的治疗期间监测血清、精清和精

子计数).The Endocrinologist,17:302-305

[0300] • Naharci MI、Pinar M、Bolu E及Olgun A(2007).Effect of testosterone on insulin sensitivity in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism(患有特发性低促性腺激素性性腺功能减退的男性中睾酮对胰岛素敏感型的影响).Endocrine Practice,13:629-635

[0301] • Trunet PF、Mueller PH、Bhatnagar AS、Dickes I、Monnet G及White G(1993).Open Dose-Finding Study of a New Potent and Selective Nonsteroidal Aromatase Inhibitor,CGS20267,in Healthy Male Subjects(在健康男性对象中进行一种新型强效选择性非固醇性芳香酶抑制剂CGS20267的开放剂量探索研究).The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism,77:319-232

[0302] 在上文个别部分所提及的本发明的各种特征及实施方式任选经适当变通后适用于其他部分。因此,在一部分中所详细说明了特征可任选与在其他部分中所详细说明了特征组合。

[0303] 熟习此项技术者仅使用常规实验即可认识到或能确定本文所阐述具体程序的多种等效形式。所述等效形式意欲涵盖于以下申请专利范围中。