



73.915/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

P0301813

Nem-orális androgén szteroidok beadása nőknek

KIVONAT

A találmány ~~eljárásokról és készletekről~~ gondoskodik, melyek a nem-orálisan alkalmazott androgén szteroid hatásos mennyiségének beadásával az emelkedett vagy alapvetően emelkedett szexhormonkötő globulinnal rendelkező nők egészségét javítják, vagy azokét, akik orális ösztrogén hormonpótló kezelésben vesznek részt. Továbbá a találmány az ösztrogén hormonpótló kezelést igénylő nők részére a hatásos mennyiségű orálisan alkalmazott ösztrogén és a nem orálisan alkalmazott androgén szteroid együttes beadásához ~~eljárásokat és készleteket~~ biztosít. ~~Az 1. ábra transzdermális tesztoszteron tapasz alkalmazása közben (300 mcg/nap névleges szállítás során) a teljes tesztoszteron szint változását az SHBG függvényében mutatja, azoknál a betegeknél, akik kísérő transzdermális ösztradiol vagy orális konjugált ló ösztrogén kezelést kapnak. A 2. ábra transzdermális tesztoszteron tapasz alkalmazása közben (300 mcg/nap névleges szállítás során) az SHBG függvényében a szabad tesztoszteron mennyiség változását mutatja be, azoknál a betegeknél, akik kísérő transzdermális ösztradiol vagy orális konjugált ló ösztrogén kezelést kapnak.~~

Jellemző képlet nincs.

MC

P0301813

73.915/SZE

S.B.G. & F.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1063 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-930, Fax: 34-24-323



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Ar

Nem-orális androgén szteroidok beadása nőknek

Széles értelemben a jelen találmány androgének nőknek történő beadására vonatkozik. Ennek megfelelően a találmány a gyógyszerészet és az orvostudomány területéhez tartozik.

Ismeretes, hogy az androgén hormonok nőknek adva azok szexuális egészségét és aktivitását, jó közérzetét, izomtömegüket és azok aktivitását elősegítik, valamint csontvesztésüket gátolják. Továbbá, az androgén hormonok funkcionális szintje a kardio-vaszkuláris rendszer és a szívkoszorúér egészségét elősegíti, míg érzékenységet csökkenti, vazomotoros instabilitásukat csökkenti, immunfunkcióikat módosítja, bizonyos felfogásbeli képességeiket növeli, urogenitális egészségüket javítja, az ösztrogén-pótlásos kezelés mellékhatásait csökkenti és közvetlenül neuroprotektív hatásokat biztosít.

Az androgén hormonok, mint például a tesztoszteron funkcionális szintjének elérését a szexhormonkötő globulin (SHBG) szérumkoncentrációja befolyásolhatja. Az SHBG egy olyan májban keletkező fehérje, mely a vérben a szexhormonokhoz, mint például a tesztoszteronhoz és az ösztradiolhoz kötődik. Az SHBG-vel kapcsolódó szexhormonok általában "nem-funkcionálisak", azaz a célszövetben a szexhormon receptorokon biológiai hatásuk kiváltásához nem állnak rendelkezésre és/vagy a vérből kiürülnek.



Az orális ösztrogének használata a szérumban SHBG szintjét növeli. Az SHBG szintek különböző körülmények között szintén megnőnek, például hipertiroidizmus és terhesség, és bizonyos más gyógyszerezések esetében, például görcsoldók használatakor. A megnövekedett SHBG szint az androgén hormonok szintjét megváltoztatja, és a funkcionális szint elérésére további dózisokra van szükség.

A jelen találmány nőkben az SHBG szint megemelkedésekor az androgén szteroidok funkcionális szintjének eléréséhez eljárásokat, összetételeket és készleteket biztosít, és ezzel a nők egészségét javítja.

Ennek megfelelően a jelen találmány nők egészségének javítására eljárást és készletet biztosít, azok számára, akik megnövelt vagy alapvetően megnövelt szexhormonkötő globulin (SHBG) szinttel rendelkeznek. Továbbá, a jelen találmány az orális ösztrogénpótlási terápiában résztvevő nők egészségének javítására eljárásról és készletről gondoskodik.

Az egyik tárgykörben az ilyen eljárások közé a nem-orálisan adagolt androgén szteroidok tartoznak olyan mennyiségben, amely az SHBG emelkedett vagy alapvetően emelkedett szintjeinek jelenlétében a terápiás hatásához elegendő. Egy másik tárgykörben az ilyen eljárások közé a nem-orálisan adagolt androgén szteroidok tartoznak olyan mennyiségben, amely az orális ösztrogén adásakor a terápiás hatásához elegendő. Míg egy másik tárgykörben az ilyen eljárások közé az orálisan beadott hatásos mennyiségű ösztrogénnel együtt a nem-orálisan adagolt



androgén szteroid hatásos mennyiségének alkalmazása tartozik, ami az orális ösztrogén adásakor a terápiás hatásához elegendő.

Az alkalmazható specifikus androgén szteroidok példái, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat a következők: tesztoszteron, metiltesztoszteron, androszténdion, adrenoszteron, dehidroepiandroszteron, oximetolon, fluoximeszteron, metandrostenolon, tesztolakton, pregnenolon, 17α -metilnorteszteszteron, noretandrolon, dihidrotesztoszteron, danazol, oximetolon, androszteron, nandrolon, stanozolol, etilesztrenol, oxandrolon, boldaszteron és meszterolon, tesztoszteron-propionát, tesztoszteron-cipionát, tesztoszteron-fenilacetát és tesztoszteron-enantát, tesztoszteron-acetát, tesztoszteron-buciklát, tesztoszteron-heptanoát, tesztoszteron-dekanoát, tesztoszteron-kaprát, tesztoszteron-izokaprát, mindezek izomerjei, származékai és kombinációi.

A beadandó androgén szteroid mennyisége különböző paraméterek mérésével állapítható meg. Az egyik tárgykörben a terápiás hatékonyság eléréséhez a beadandó androgén mennyiségének elegendőnek kell lenni ahhoz, hogy a szérumban a teljes tesztoszteron mennyisége körülbelül 15-1000 ng/dm³-rel egyenértékű legyen. A jelen találmány egy másik megvalósítási formájában a beadandó androgén szteroid mennyiségének a terápiás hatékonyság eléréséhez elegendőnek kell lenni ahhoz, hogy a szérumban a szabad tesztoszteron mennyisége körülbelül 0,5-30 pg/ml-rel egyenértékű legyen. A jelen találmány egy további megvalósítási formájában a terápiás hatékonyság eléréséhez a beadandó androgén szteroid mennyiségének



elegendőnek kell lenni ahhoz, hogy a szérumban a biológiailag rendelkezésre álló tesztoszteron mennyisége körülbelül 1-70 ng/ml-rel egyenértékű legyen. A jelen találmány egy másik megvalósítási formájában a beadandó androgén szteroid mennyiségének a terápiás hatékonyság eléréséhez elegendőnek kell lenni ahhoz, hogy a tesztoszteron dózisa legalább napi 50 mcg legyen.

A jelen találmány eljárásában alkalmazható specifikus ösztrogének példái, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a következők: 17β -ösztradiol, 17α -ösztradiol, konjugált ló ösztrogén, észterezett ösztrogén, mikronizált ösztradiol, nátrium-ösztrogenszulfát, etinil-ösztradiol, ösztron, tibolon, szelektív ösztrogén receptor módosítók (SERM-ek), fitoösztrogének, ezek izomerjei, származékai és keverékei. A jelen találmány egy másik megvalósítási formájában a beadandó ösztrogén mennyiségének a terápiás hatékonyság eléréséhez elegendőnek kell lenni ahhoz, hogy az ösztrogén dózisa körülbelül napi 0,2-3,0 mg konjugált ló ösztrogén dózisával egyenértékű legyen.

A jelen találmány eljárásában alkalmazható különböző formájú nem-orális androgének beadási példái, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk magunkat, a következők: helyi beadás vagy parenterális beadás vagy ezek kombinációi. Az egyik tárgykörben a helyi beadás formái, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a következők: transzdermális, transzmukozális, szublingvális vagy ezek kombinációi. Egy másik tárgykörben a parenterális beadási formák, anélkül, hogy erre korlátoznánk



magunkat, a következők: intramuszkuláris injektlás, szubkután beültetés, vagy ezek kombinációja. Ha szükséges, akkor a progesztin androgén szteroiddal és ösztrogénnel együtt adható be.

Az egyik tárgykörben a progesztin beadási mennyiségének elegendőnek kell lennie ahhoz, hogy az orális ösztrogén beadásakor az endometriális biztonságot biztosítsa. Egy másik tárgykörben a progesztin beadási mennyiségének elegendőnek kell lennie ahhoz, hogy hatásos fogamzásgátlást biztosítsa.

Számos tényező arra utal, hogy a jelen találmány eljárásának eredményeként az egészség javulása lép fel. Különösen fontos megjegyeznünk, hogy ez anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat a következő jellemzők helyreállításánál, növelésénél, javításánál vagy megelőzésénél lép fel: szexuális vágy, a szexuális aktivitás gyakorisága, a szexuális szervek stimulálhatósága, orgazmus elérési képesség, a szexuális tevékenység öröme, vitális energia, jó közérzet érzése, az emocionális jó közérzet hangulata és érzése, félénkség, felfogóképesség, izomtömeg és funkció, testfelépítés, a csont ásványi anyag tartalma, a bőr és a haj állapota, fanszőrzet, urogenitális atrófia, vaginális szárazság, fénytelen szemek, az autoimmun állapotok egészsége, vazomotoros instabilitás, mellérzékenység, a menstruációt megelőző szimptómák, és ezek kombinációi.

Ezután röviden ismertetjük az ábrákat.

Az 1. ábra transzdermális tesztoszteron tapasz alkalmazása közben (300 mcg/nap névleges szállítás során) a teljes tesztoszte-



ron szint változását mutatja az SHBG függvényében, azoknál a betegeknél, akik kísérő transzdermális ösztradiol vagy orális konjugált ló ösztrogén kezelést kapnak.

A 2. ábra transzdermális tesztoszteron tapasz alkalmazása közben (300 mcg/nap névleges szállítás során) az SHBG függvényében a szabad tesztoszteron mennyiség változását mutatja be, azoknál a betegeknél, akik kísérő transzdermális ösztradiol vagy orális konjugált ló ösztrogén kezelést kapnak.

A jelen találmány leírásában és igénypontjainak érvényesítésében a következő szakkifejezéseket használjuk.

Ha azt másképp nem jelöltük, akkor a határozott és határozatlan névelők egyes száma többes számukra is vonatkozik. Így például az "egy transzdermális tapasz" egy vagy több ilyen transzdermális tapaszra vonatkozik, és az "egy ösztrogén" kifejezés egy vagy több ösztrogénre érvényes.

A "szexhormon" szakkifejezés bármely olyan hormonra vonatkozik, mely a reprodukív szervek növekedésére vagy funkcióira hat, vagy a másodlagos nemi jellegeket befolyásolja. A szexhormonok közé, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat a következők tartoznak: androgének, ösztrogének, progesztinek, és más, a szakirodalomban ismert hormonok.

Az "androgén szteroid," vagy "androgén," szakkifejezés azokra a természetes vagy szintetikus szteroidokra vonatkozik, melyek biológiai vagy farmakológiai hatásukat elsődlegesen az androgén receptorokhoz történő kötődésükkel fejtik ki. A példák, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat a következők: teszto-



szteron, metil-tesztoszteron, androszténdion, adrenoszteron, dehidroepiandroszteron, oximetolon, fluoximeszteron, metandrosztenolon, tesztolakton, pregnenolon, 17α -metil-nortesztoszteron, noretandrolon, dihidrotesztoszteron, danazol, androszteron, nandrolon, stanozolol, etilesztrenol, oxandrolon, bolaszteron, meszterolon, tesztoszteron-propionát; tesztoszteron-cipionát, tesztoszteron-fenilacetát, és tesztoszteron-enantát, tesztoszteron-acetát, tesztoszteron-buciklát, tesztoszteron-heptanoát, tesztoszteron-dekanoát, tesztoszteron-kaprát, tesztoszteron-izokaprát, valamint ezek észterei, származékai, gyógyszer előanyagai, és izomerjei.

A "tesztoszteron" szakkifejezés a IUPAC nómenklatúra alapján a következő vegyületeket jelenti: (17 β)-17-hidroxiandroszt-4-én-3-egy, és Δ^4 -androsztén-17 β -ol-3-egy, valamint ezek izomerjeit. A tesztoszteron megtalálható Merck Index-ben, száma: 9322 (12. kiadás 1569. oldal (1996)).

Az "ösztrogén" és az "ösztrogén hormon" szakkifejezés azokra a természetes vagy szintetikus szteroidokra vonatkozik, melyek biológiai vagy farmakológiai hatásukat elsődlegesen az ösztrogén receptorokhoz történő kötődésükkel fejtik ki. A példák, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat a következők: 17- β -ösztradiol, 17- α -ösztradiol, ösztriol, ösztron és fitoösztrogének. Ezekből az ösztrogénekből származékok vagy módosított formák állíthatók elő, mint például konjugált ló ösztrogének, észterezett ösztrogének, etinil-ösztradiol, stb. Az észterezett ösztrogének példái, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk magunkat, a követ-



kezők: ösztradiol-3,17-diacetát, ösztradiol-3-acetát, ösztradiol-17-acetát, ösztradiol-3,17-divalerát, ösztradiol-3-valerát, ösztradiol-17-valerát. Ide tartoznak a szelektív ösztrogén receptormódosító anyagok (SERMS), mint például a raloxifén, ami a kereskedelemben Evista® márkanéven kapható (Eli Lilly) és hasonlók. Az ösztrogének só formában is előfordulhatnak (például nátrium-ösztrogén-szulfát), de lehetnek gyógyszer előanyagok vagy izomerek is.

Ide tartoznak a fitoösztrogének is, melyek növényi eredetűek. Az izoflavonok a fitoösztrogének egyik fontos formája és általános difenol struktúrával rendelkeznek, mely a hatásos szintetikus ösztrogének struktúrájához hasonló, ilyen például a dietilstilbösztrol és a hexesztrol. Az emberekben megtalálható fő izoflavonoidok közé, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat a következők tartoznak: genistein, diadzein és equol.

Az "orális ösztrogének" szakkifejezés azokra vonatkozik, melyek orális beadáshoz megfelelő dózistartományban beadhatók. A konjugált ló ösztrogén, az észterezett ösztrogének és a mikronizált ösztrogének az orális ösztrogének példái. A kereskedelemben vásárolható orális ösztrogén termékek közé tartozik a konjugált ló ösztrogén, mely Premarin® márkanéven kapható a Wyeth-Ayerst Laboratories-tól, az észterezett ösztrogének Estratab® márkanéven a Solvay Pharmaceuticals-tól szerezhetők be, és a mikronizált 17- β -ösztradiol pedig Estrace® márkanéven a Bristol Meyers Squibb-tól megvásárolható.



A "progesztin" vagy a "progesztogén" szakkifejezés azokra a természetes vagy szintetikus anyagokra vonatkozik, melyek biológiai vagy farmakológiai hatásukat elsődlegesen a progesztin receptorokhoz történő kötődésükkel fejtik ki. A példák, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk magunkat, a következők: progeszteron, medroxiprogesteron-acetát, noretindron és noretindron-acetát, valamint ezek észterei, származékai, gyógyszer előanyagai és izomerjei. A progesztin a nőknek beadva számos hatás elérésére alkalmazható. Ezek példái, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a következők: a kísérő ösztrogén kezelés alatt az endometriális biztonság megteremtése, hatásos fogamzásgátlás. Míg az ilyen hatás eléréséhez a progesztin mennyisége egyes nőknél eltérő lehet, addig a progesztin hatásos mennyiségének meghatározási eljárásai a szakirodalomban jártas szakemberek számára jól ismertek a tervezett cél vagy hatás eléréséhez.

A "szexhormonkötő globulin", vagy "SHBG", ami mint szexhormonkötő fehérje (SHBP) és tesztoszteron-ösztadiol kötő globulin (TeBG) is ismert, egy szérum fehérje, mely különböző szexhormonokhoz erőteljesen kötődik (lásd 1. táblázat) [Dunn és mtsai: 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, 53, 58-67 (1981)]. Az adott szexhormonhoz az SHBG bemutatott kötésaffinitási állandói (K értékek) a következők (1. táblázat) [Dunn és mtsai: 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, 53, 58-67(1981)].

1. Táblázat

Szexhormon	K(10 ⁶ liter/mól)
Androsztándiol	1300
Androszténdiol	1500
Androszténdion	29
Androszteron	14
Dehidroepiandroszteron	66
Dihidrotesztoszteron	5500
Ösztradiol	680
Ösztriol	4,3
Ösztron	150
Progeszteron	8,8
17-hidroxiprogeszteron	9,9
Tesztoszteron	1600

A jelen bejelentés céljára az SHBG kötőaffinitás állandója körülbelül 1×10^6 liter/mól, ami magas affinitást jelent.

Az SHBG struktúráját és célfunkcióit leírták és jellemezték a szakirodalomban [Rosner és mtsai: Sex Hormone-Binding Globulin Mediates Steroid Hormone Signal Transduction at the Plasma Membrane, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 69, 481-485 (1999); Petra: 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.*, 40, 735-753 (1991)]. Az SHBG szérum koncentrációjának mennyiségi meghatározására számos eljárást alkalmaznak, beleértve az ammónium-szulfátos kicsapást, a gélszűrést, az egyensúlyi dialízist, a dextránnal bevont aktív szenet és a radioimmun vizsgálati módszert [Khan és mtsai: Radioimmunoassay for Human Testosterone-Estradiol-Binding Globulin, *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 54, 705-710 (1982)]. Felhasználva a validált monoklonális immunradiometriás vizsgálati módszert (Endocrine Sciences, Calabassas Hills, CA) a szérum átlag SHBG szint egészséges premenopauzában lévő nőkben 84 nmol/liter és a normál tartomány 36-185 nmol/liter. A szérum SHBG szintek azokban a nőkben közismerten emelkednek, akiket orális ösztrogénekkal, ösztrogén tartalmú orális fogamzásgátlókkal clomiphene-nel, tamoxifénnel, raloxifénnel, phenytoin-nal és nátrium-valproáttal kezelnek, valamint azoknál a nőknél akik várandósak, hipertiroidok, krónikus májbetegségben szenvednek, vagy HIV-vel fertőzöttek [Bond és mtsai: Sex Hormone Binding Globulin in Clinical Perspective, *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 66, 255-262 (1987); Miller és mtsai: Transdermal Testosterone Administration in Women with Acquired Immunodeficiency Syndrome Wasting: A Pilot Study; *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 2717-2725 (1998)].



A "beadás" szakkifejezés arra a módra utal, mellyel a szubjektumba a gyógyszert beadják. A beadás a szakirodalomban jól ismert különböző beadási utakon lehetséges, mint például orális és nem-orális eljárásokkal.

Az "orális beadás" a gyógyszert tartalmazó orális dózis lenyelésével, rágásával, szopásával valósítható meg. A "nem-orális beadás" azokat a beadási eljárásokat képviseli, melyeknél a gyógyszerösszetétel nem szilárd vagy folyékony orális formában van jelen, mikor az ilyen szilárd vagy orális formát hagyományosan folyamatos kibocsátás biztosítására szánták, és/vagy a gyógyszer szállítás a gasztrointesztinális rendszerbe a szájon és/vagy a szájüregen túlra irányul. Az ilyen szilárd dózisformák közé hagyományosan a tabletták, kapszulák, caplet-ek stb. tartoznak, melyek alapján a gyógyszert a szájba vagy a szájüregbe nem bocsátják ki.

El kell fogadnunk, hogy számos orális folyékony dózisforma, mint például az oldatok, szuszpenziók, emulziók stb. és néhány szilárd orális dózisforma a gyógyszerből bizonyos mennyiséget a szájba vagy a szájüregbe kibocsát, miközben ezeket a készítményeket lenyeljük. Mivel igen rövid ideig vannak a szájban vagy a szájüregben, ezért kibocsátásukat minimális vagy jelentéktelenek tekintjük. Így a bukkális tapaszok, tapadó filmek, nyelvatti tabletták és szögletes tabletták, melyeket arra terveztek, hogy a gyógyszert a szájba bocsájtásuk, a jelen cél nem-orális összetételét jelentik.



Így a "nem-orális" szakkifejezés a következőket foglalja magában: parenterális, helyi, inhalációs, implantációs, okkuláris, nazális és vaginális vagy rektális kiszerezéseket és beadási módokat. Továbbá, a implantációs kiszerezések szakkifejezés tárgykörébe tartoznak a "nem-orális" formák, függetlenül az implantátum fizikai helyétől.

A "parenterális" beadás a gyógyszerösszetétel intravénás, intraarteriális, intramuszkuláris, intratekális vagy szubkután, stb. injektálásával valósítható meg.

A "helyi kiszerezések" szakkifejezés olyan összetételeket jelent, melyekben a gyógyszer közvetlenül bőrfelszínre helyezve alkalmazható, és amellyel a gyógyszer hatásos mennyisége kibocsátásra kerül. A helyi kiszerezések példái közé, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat a következők tartoznak: kencék, krémek, gélek, transzdermális tapaszok, porlasztási anyagok, vaginagyűrűk és pépek. A "transzdermális" kifejezés olyan beadási útra vonatkozik, mely a gyógyszer bőrfelületen át történő bejutását elősegíti, amikor a transzdermális összetételt a bőrfelszínre juttatják.

A transzdermális beadás a transzdermális készítmény bőrfelszínre történő felragasztásával, rágörgetésével, felerősítésével, ráöntésével, nyomásával, rádörzsölésével, stb. hajtható végre. Ezek és a további eljárások a szakirodalomban jól ismertek.

A "transzdermális szállító rendszerek", "transzdermális tapaszok" vagy egyszerűen "tapaszok" olyan mátrix vagy folyadék-megtartó típusú szállító eszközök, melyeket egy specifikus alkal-



mazási időtartam során a gyógyszer meghatározott mennyiségének transzdermális szállításához használnak. A jelen találmánnyal összhangban az egyik transzdermális tapasz példája az androgén szteroid szállításához a mátrix típusú tapasz, mely elzáró hátoldala az androgén szteroidokra impermeábilis és a színi szilárd vagy szemi-szilárd mátrix rétege a hormon homogén keverékét, a polimernyomásra érzékeny ragadó hordozót és szabadon megválaszthatóan egy vagy több bőráteresztést fokozó anyagot tartalmaz. A mátrixtapaszok a transzdermális gyógyszer-szállítás szakirodalmában jól ismertek. Ezek példáit a szakirodalomban leírták [5,122,383 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés, és 5,460,820 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés, amelyeket itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be].

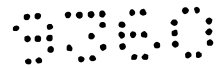
A jelen találmánnyal összhangban az androgén szteroid beadásához egy másik transzdermális tapasz a folyadéktárolós rendszerű tapasz (LRS), ami androgént és más, a hordozóban lévő szabadon megválasztható alkotórészt tartalmaz, mint például az áteresztést elősegítő anyagot. A hordozó a kívánt viszkozitású folyadékot tartalmazza, mint például gélt vagy kencét, amelyet egy impermeábilis hátoldallal határolt tartályban szerelnek ki, és egy, a bőrrel érintkező áteresztő membránból áll, mely a tárolórész tartalma és a bőr közötti diffúziós kapcsolatot biztosítja. Alkalmazásakor a permeabilitást gátló réteget eltávolítják, és a tapaszt a bőrre ragasztják. A transzdermális gyógyszer-szállítás szakirodalmában az LRS tapaszok ismertek. Az



LRS transzdermális tapaszok példáit, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat a következő irodalom hivatkozásokban megtalálhatók [4,849,224 és 4,983,395 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentések, amelyeket itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be].

A "bőr", a "bőrfelszín", a "derma", az "epidermisz" és hasonló szakkifejezések itt egymással felcserélhetők, és nem csak a szubjektum külső epidermiszt tartalmazó bőrfelszínére vonatkoznak, hanem a mukozális felszínekre is, melyeken a gyógyszereket alkalmazni lehet. A mukozális felszínek példái közé a légzési (beleértve a nazális és pulmonális), orális (száj és szájüreg), vaginális, introitális, labiális, és rektális felszínnek tartoznak. Így a "transzdermális" szakkifejezés a "transzmukozális" is felöleli.

Az "együttes beadás" és hasonló szakkifejezések egy egyedbe az anyag többszöri, akár szimultán, akár egymás utáni beadását jelenti. Így az ösztrogénre és az androgénre vonatkozóan a szakkifejezés bármely olyan helyzetet felölel, melyben a nő orális ösztrogént vagy nem-orális androgént kap. A szakkifejezés alatt az ösztrogén és az androgén azonos időben történő beadását nem értjük. Hanem, amíg a nő orális ösztrogént kap, addig a nem-orális androgén beadása az "együttes beadás" jelen meghatározásába beletartozik. Meg kell értenünk, hogy az ösztrogént és az androgént nem egyetlen termékként biztosítjuk, vagy nem azonos úton "együttesen adjuk" be azokat.



A "kiszzerelés" és az "összetétel" szakkifejezéseket itt felcserélhetően alkalmazhatjuk. A gyógyszerészetileg aktív anyagokra vagy összetételekre nézve a "gyógyszerészeti" és a "gyógyszer" szakkifejezéseket itt szintén felcserélhető módon használhatjuk. Ezek a szakkifejezések a gyógyszerészeti és az orvostudományokban jól ismertek.

A "teljes szérum szint", a "teljes vérszint" és az "endogén szérum szint" szakkifejezés az androgén vagy ösztrogén teljes szérum szintjére vonatkozik, beleértve az összes fehérjéhez kötött és szabad androgént vagy ösztrogént. Bizonyos fehérjék, mint például az albuminok, az androgénhez vagy az ösztrogénhez olyan alacsony affinitással kötődnek, hogy ezek a szexhormonok funkcióképesek (biológiailag rendelkezésre állnak) (azaz ismert és szándékolt biológiai hatásukat kifejtik). Ezzel szemben néhány fehérje, mint például az SHBG, az androgénhez vagy az ösztrogénhez nagy affinitással kötődik és ezzel azok funkcióképtelenné válnak. A szakirodalomban jártas szakemberek számára közzismert az ilyen típusú kötések mérésének és jellemzésének mikéntje [Dunn és mtsai: 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, 53, 58-67 (1981)].

Ennek megfelelően a "teljes tesztoszteron szérum szint" szakkifejezés a következőkre vonatkozik: (1) szabad tesztoszteron; (2) a szérumfehérjéhez gyengén kötődő tesztoszteron, mint például az albuminkötött tesztoszteron; és (3)



a szérumfehérjékkel nagy affinitással kötődő tesztoszteron, mint például az SHBG-kötött tesztoszteron.

A "fehérjéhez kötött" szakkifejezés az összes fehérjekötődési típust magában foglalja.

A teljes szérum tesztoszteron ismert vizsgálati eljárásokkal mérhető, így például radioimmun vizsgálati módszerrel (RIA). Például ilyen az Endocrine Sciences cég RIA eljárása (Calabassas Hills, CA). Ez az eljárás a szakirodalomban leírt módszeren alapul [Furuyama és mtsai: Radioimmunoassay for Plasma Testosterone, Steroids, 16, 415-428 (1970)]. Ezzel a vizsgálati módszerrel a teljes szérum tesztoszteron szint normál tartományát egészséges premenopauzális nőknél az Endocrine Sciences munkatársai határozták meg, ami 14-54,3 ng/dl-nek adódott [Miller és mtsai: Transdermal Testosterone Administration in Women with Acquired Immunodeficiency Syndrome Wasting: A Pilot Study; J. of Clinical Endocrinology and Metabolism, 83, 2717-2725 (1998)].

Az "endogén-szabad tesztoszteron szint" vagy a "fiziológiásan szabad tesztoszteron szint" szakkifejezés a szérum szabad tesztoszteron szintjére (FT) vonatkozik, ami a normális a felnőtt, tünetmentes nőknél a tesztoszteron hiánynál és/vagy tesztoszteron túlsúlynál és/vagy az egyensúlyát veszített ösztrogén/androgén tünetmentesnél található.

A "biológiailag rendelkezésre álló", a "szérumban biológiailag rendelkezésre álló" és hasonló szakkifejezések az SHBG-hez nem kötődött androgénre vagy ösztrogénre



vonatkoznak. Ezért a "szabad" (nem kötődött) vagy a szérumban albuminhoz "gyengén kötődött" (könnyen disszociálódó forma) androgént a szövetek számára biológiailag rendelkezésre állónak tartjuk. Mivel a tesztoszteron albuminkötődése igen nagy kötőkapacitású (nem telíthető), ezért a szérumban albuminhoz kötött tesztoszteron koncentrációját általában a szabad tesztoszteron koncentrációjával arányosnak tartjuk. Az arányossági tényező az albumin-tesztoszteron kötődési állandójából ($3,6 \times 10^4$ l/mol) és a szérumban albumin koncentrációjából számolható (mol/literben fejezik ki) [Vermeulen és mtsai: A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum, J. of Clinical Endocrinology and Metabolism, 84, 3666-3672 (1999)]. Mivel a szérumban albumin koncentrációja viszonylag szűk tartományban van (például 4 - 5 g/dl; $5,8 \times 10^{-4}$ - $7,6 \times 10^{-4}$ mol/liter), ez az arányossági tényező hozzávetőleg 22. Ennek következtében a biológiailag rendelkezésre álló tesztoszteron koncentrációja hozzávetőleg 23-szorosa a szabad tesztoszteron koncentrációjának, függetlenül a teljes tesztoszteron és az SHBG koncentrációitól.

A biológiailag rendelkezésre álló tesztoszteron koncentrációját általánosságban ammónium-szulfátos kicsapási módszerrel mérik [Nankin és mtsai: Daytime Titers of Testosterone, LH, Estradiol, Testosterone-Binding Protein: Acute Effects of LH and LH-Releasing Hormone in Men, J. Clinical Endocrinology Metabolism, 41, 271-281 (1975)]. E módszer alkalmazásával az egészséges premenopauzális nőkben mért, biológiailag hozzáfér-



hető tesztoszteron normál szintjének tartománya az Endocrine Sciences cég munkatársainak mérései szerint 1,6-12,7 ng/dl, vagy körülbelül 2-13 ng/dl.

A "szabad", "nem kötött" vagy hasonló szakkifejezések a fehérjéhez - mint például SHBG-hez vagy albuminhoz - nem kötött androgénre vagy ösztrogénre vonatkozik. Ezért azt az androgént vagy ösztrogént, mely fehérjéhez nem kötött, "szabadnak" tekintjük.

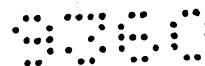
Anélkül, hogy példákra korlátoznánk magunkat a "szabad tesztoszteron", a "nem kötött tesztoszteron," a "szérummentes tesztoszteron" szakkifejezés azokra a tesztoszteronokra vonatkozik, melyek a szérumban fehérjéhez nem kötött állapotban fordulnak elő. A szérummentes tesztoszteron szintek számos laboratóriumi eljárással mérhetők, beleértve az egyensúlyi dialízist, az ultraszűrést, az analóg RIA módszereket, és a teljes tesztoszteron, SHBG és albumin szintekből végzett számolást [Winters és mtsai: The Analog Free Testosterone Assay: Are the Results in Men Clinically Useful?, *Clinical Chemistry*, 44, 2178-2182 (1998); Vermeulen és mtsai: Metabolic Clearance Rats and Interconversion of Androgens and the Influence of the Free Androgen Fraction, *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 48, 320-326 (1979)]. A jelenleg alkalmazott egyensúlyi dialízis módszerről azt tartják, hogy a legpontosabb eredményeket adja [Mathor és mtsai: Free Plasma Testosterone Levels During the Normal Menstrual Cycle, *J. Endocrinol Invest*, 8, 437-441 (1985)]. Felhasználva ezt a módszert az egészséges premeno-



pauzális nőkben mért biológiaiilag hozzáférhető tesztoszteron normál szintjének tartománya az Endocrine Sciences cég munkatársainak mérései szerint 1,3-6,8 ng/ml, vagy körülbelül 2-7 ng/ml.

A "nő" szakkifejezés humán nőre vonatkozik, akinek az androgén vagy ösztrogén hormonpótlási kezelés mindenképpen előnyös. Egyrészt a nő kora oophorektómiája vagy ovariális rendellenessége miatt menopauzális lehet. Másrészt a nő jótékony hatású orális ösztrogént kap a csontvesztés megelőzésére vagy visszatartására, a vérlipidek megakadályozására vagy visszatartására, melyek máskülönben a nőt a kardiovaszkuláris betegségek kialakulására hajlamosítanak. Egy másik szempontból a nő az ösztrogén és az androgén hormonok hiányában vagy egyensúlyvesztésében szenved. Még egy másik szempontból a nő fogamzásgátláshoz orális ösztrogént kaphat.

Az "egészség javítása" szakkifejezés az androgén szteroid hiánnyal kapcsolatos szimptómák előfordulásának és/vagy intenzitásának csökkentésére, javítására vagy megelőzésére utal. Az ilyen szimptómák példái, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat a következők: szexuális diszfunkció, mely a szexuális vágy elvesztésében nyilvánul meg, a szexuális stimulációra mutatott érzékenység csökkenése, az orgazmus kialakulás és kapacitás csökkenése, a vitális energia csökkenése, depresszió, a jó közérzet hiánya, növekvő féltékenység, az izomtömeg és az izmok funkciójának csökkenése, kedvezőtlené váló izom-zsír arány, a szeméremszőrzet vékonyodása és elvesztése, urogenitális atrófia,



és töredezett haj, száraz bőr, csökkent fogamzási képesség, fénytelen szemek, autoimmun jelenségek és mindezek kombinációi.

Az ilyen szimptómák jelenlétének és súlyosságának növekedése és csökkenése a szakirodalomban ismert számos készülékkel megállapítható, az adott szimptóma diagnosztizálható. Például a női nemi funkciók kérdőívekkel kiértékelhetők, melyeket a személyek maguk töltenek ki [mint például Brief Index of Sexual Functioning for Women, [Taylor és mtsai: (1994)]; Derogatis Interview for Sexual Functioning [Derogatis: The Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF/DISF-SR) an introductory report, J. Sex. Marital Ther. Winter 23(4), 291-304 (1997)]; és más kérdőívek [mint például Derogatis és mtsai: Psychological assessment measures of human sexual functioning in clinical Trials, Int. J. Impot. Res., 2(10), 513-520 (1998)]; valamint genitális véráramlást mérő eljárásokkal is jellemezhetőek [Laan: (1998)]. Az izomtömeg, a testindex és a csont ásványi sűrűség meghatározása általában kettős röntgensugár abszorpciometriás méréssel történik (DEXA). A hangulat, a jó közérzet és a neurokognitív funkciók mérhetők: Beck Depression Inventory-val [Beck és mtsai: (1961)], Psychological General Well-being Index-szel [Dupuy: (1984)], és számos más képességeket mérő tesztekkel. A fénytelen szem szindróma könny-funkciós teszttel vizsgálható, például ozmolalitás, térfogat, áramlási arány méréssel, de más is alkalmazható, mint például a Shirmer-féle teszt, mesterséges könny-készítmények használatával, szubjektív



kérdőívekkel. Ezekre a következő példákat mutatjuk be: [Mathers és mtsai: Menopause and Tear Function: The Influence of Prolactin and Sex Hormones on Human Tear Production, Cornea, 17, 353-358 (1998)].

Az immunműködés a keringésben lévő auto-ellenanyagok titerével a CD4+ és a CD8+ limfociták számával és az adott auto-immun betegség, mint például a szisztémás lupus erythematosus, a rheumatoid arthritis, stb., szimptomatológiájával meghatározható.

Az "emelkedett" szakkifejezés az SHBG szintekkel kapcsolatban a szérum SHBG koncentrációkra vonatkoznak, amit azoknál a nőknél mérünk, akiknél ez az egészséges premenopauzális nők átlagértékénél nagyobb értéket mérünk klinikai vizsgálati módszerekkel, melyekben az SHBG szintet mérik. Például az Endocrine Sciences munkatársai által végzett immunradiometriás módszerekkel kapott értéket akkor tekinthetjük emelkedettnek, ha az nagyobb mint 84 nmol/liter. Az "alapvetően emelkedett" SHBG szérumkoncentráció szint egy adott nőben nagyobb, mint az egészséges premenopauzális nők normál tartományának felső határa, klinikai vizsgálati módszerekkel mérve, melyekben az SHBG szintet mérik. Például az Endocrine Sciences munkatársai által végzett immunradiometriás módszerekkel kapott értéket akkor tekinthetjük alapvetően emelkedettnek, ha az nagyobb mint 185 nmol/liter. A különböző referencia klinikai laboratóriumokban az SHBG méréséhez használt különböző eljárások és az ennek megfelelő középérték variációk tükrében,



valamint az általuk közzétett normális tartományok alapján, a fentiekben megadott emelkedett és az alapvetően emelkedett SHBG értékek bármely a megfelelően meghatározott normál tartományokkal validált eljárásnál alkalmazhatók.

A "hatásos mennyiség" azon anyagmennyiségre vonatkozik, mely a szándékolt cél vagy hatás eléréséhez elegendő. Különböző biológiai tényezők a szándékolt feladat végrehajtásakor a szállított anyag képességére hathatnak. Ezért a "hatásos mennyiség" az ilyen biológiai tényezőktől függhet. Anélkül, hogy erre a példára korlátoznánk magunkat, a nő, akinek szérum SHBG szintje 225 nmol/liter, a szándékolt hatás eléréséhez nagyobb tesztoszteron dózist igényelhet, mint az a nő, akinek szérum SHBG szintje 100 nmol/liter. Mivel a tesztoszteron dózisok az ilyen nőkben változnak, ezért minden dózist "hatékony mennyiségnek" tekintünk, ha az a kívánt hatást eléri. A "hatékony mennyiség" meghatározása a szakirodalomban jártas szakemberek számára nyilvánvaló.

Az androgén és az ösztrogén szállítás esetében a kívánt hatás elérésének méréséhez számos értékelés alkalmazható, melyek a szakirodalomban jól ismertek. Az ilyen értékelést a szakorvos, vagy más erre kiképzett személy elvégezheti, és ez fizikai vizsgálatot, vértesztet, stb. foglal magában.

A "terápiás hatás" a kívánt eredményre vonatkozik, mely bizonyos mértékben megvalósult. Az androgén és az ösztrogén hormonpótlásos kezelés szempontjából a jelen szabadalmi bejelentésben számos kívánt eredményt "egészségjavulásnak"



tekintünk. Egyrészt a terápiás hatás az adott fokú kívánt eredmény elérésére képes anyag "hatásos mennyiségének" szállításával elérhető. Miközben a terápiás hatások elérése az orvos vagy a szakdolgozó által mérhető, felhasználva a szakirodalomban ismert kiértékelési módszereket. Fel kell ismernünk, hogy az egyedi variációk és kezelésekre adott válaszok a terápiás hatások eléréséhez szubjektív döntést igényelhetnek.

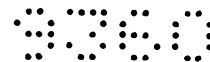
A koncentrációk, mennyiségek, oldékonyságok és más számadatok tartományként szerepelnek itt. Meg kell értenünk, hogy az ilyen tartomány formákat pusztán a kényelem és a rövidség szempontjából használjuk, és ezeket rugalmasan kell kezelni, hogy ne csak azokat az értékeket tartalmazzák, melyek a tartomány határai, hanem az összes olyan egyedi értékeket vagy al-tartományokat is felölje ezen tartományon belül, melyek számként előfordulnak vagy az al-tartományokban szerepelnek. Például a 0,5-15 pg/ml koncentráció tartományt úgy kell értelmeznünk, hogy az félreértést kizáróan nem csak a 0,5 pg/ml és a 15 pg/ml koncentráció határokat tartalmazzák, hanem az egyedi koncentrációkat e tartományon belül, mint például 0,5 pg/ml, 0,7 pg/ml, 1,0 pg/ml, 5,2 pg/ml, 11,6 pg/ml, 14,2 pg/ml, és al-tartományt is felölelhet, mint például 0,5-2,5 pg/ml, 4,8-7,2 pg/ml, 6-14,9 pg/ml, stb. Ez az értelmezés a tartomány szélessége vagy a leírt jellemzők nélkül alkalmazható.

Napjainkban kimutatták, hogy az androgének, különösen a tesztoszteron, a nők egészségében és jó közérzetében alapvető



szerepet játszanak. A tesztoszteron transzdermális tapasszal végzett beadását leírták a szakirodalomban [Ebert és mtsai: 5,460,820 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés]. Ezek az összetételek és eljárások a szérum teljes tesztoszteron szintjét a "fiziológiai tartományban" 15-80 ng/dl tartják, transzdermálisan adott körülbelül 50-500 mcg/nap mennyiségű tesztoszteron mátrixból származó tesztoszteron segítségével. Felismerték, hogy a nem-orális androgén szállítás a májba biztonságosabb, és sokkal inkább fenntartott kibocsátást biztosít mint az orális alkalmazás, mivel az elsődleges metabolikus hatások kikerülhetők. Másrészt az ösztrogének orális szállítása a szérum lipidösszetétel javulását eredményezi. Bár, felfedezték, hogy a fentiekben megadott szérum tesztoszteron szintek a terápiásan hatékony tesztoszteron szintjeinek pontos jelzői nem lehetnek azoknál a nőknél, akikben az SHBG szintek emelkedettek, vagy alapvetően emelkedettek, szemben azokkal, akik orális ösztrogéneket kapnak.

A tesztoszteron és az SHBG kapcsolódásáról közismert, hogy a tesztoszteron androgén szenzitív szövetekbe - mint például az androgén receptorokat kifejező szövetekbe - történő szállítását csökkenti. Az ilyen kapcsolódásról közismert, hogy mind a férfiakban, mind a nőkben a tesztoszteron metabolikus eltávolítási arányát csökkenti. [Vermeulen és mtsai: Metabolic Clearance Rats and Interconversion of Androgens and the Influence of the Free Androgen Fraction, J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 48, 320-326 (1979); Longcope és



mtsai: Free Estradiol, Free Testosterone, and Sex Hormone-Binding Globulin in Perimenopausal Women, J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 64, 513-518 (1987)]. Mivel az SHBG szintek a tesztoszteron kötődést és kiürítést befolyásolják, ezért az adott esetben az androgén beadással elért teljes, szabad és biológiailag rendelkezésre álló androgén szérum szint az adott egyed SHBG szintjétől függ. Bár, az elért androgén szérum szintre az SHBG hatással van, mégis jelenlegi ismereteink alapján pontosan előre nem meghatározható, és ezért kísérleti adatok szükségesek.

Az ilyen adatok biztosításához a farmakokinetikai vizsgálatokat a műtéti menopauzális nők három csoportjában végezték el, akik transzdermális mátrix tapaszból hetente kétszer hét napig naponta 300 mcg tesztoszteront kaptak. Az egyik csoport legalább egy hónapig ösztrogén hormonpótló kezelést (ERT) nem kapott, a második csoport transzdermálisan ösztradiolt (E2) kapott, naponta 0,1 mg-ot, míg a harmadik csoport orálisan napi 1,25 mg konjugált ló ösztrogént (CEE) kapott. Az Endocrine Sciences munkatársai az SHBG szinteket, melyeket a tapasz alkalmazása előtt kaptak, és a teljes, valamint a szabad tesztoszteron szinteket, amelyeket a második tapasz előtt és a második 3,5 napig alkalmazott tapasz után kaptak, megmérték. A klinikai vizsgálatokban résztvevő, műtéti menopauzális nők három csoportjának eredményül kapott hormon adatokat (átlag $\pm$ szórás) az alábbi második táblázatban összegeztük.

Meg kell jegyezni, hogy az SHBG normál tartománya az Endocrine Sciences vizsgálatával mérve 36-185 nmol/liter. Továbbá, a 3,5 napig alkalmazott tapaszoknál a teljes és a szabad tesztoszteron szintek változása az alapvonalis szintekhez viszonyított időátlagolt változásokat képviselnek.

2. Táblázat

Hormon (egység)	Nincs ERT n=19	Transzdermális E2 (0,1 mg/nap) n=12	Orális CEE (1,25 mg/nap) n=13
SHBG (nmol/l)	85,6 ± 9,6	90,8 ± 12,9	226,3 ± 13,5
Változás a teljes T-ben (ng/ml)	57,2 ± 4,4	53,6 ± 7,2	70,8 ± 9,6
Változás a szabad T-ben (pg/ml)	4,60 ± 0,40	4,20 ± 0,70	2,56 ± 0,30

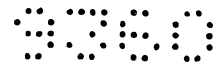
Jelmagyarázat:

E2 = ösztradiol

T = tesztoszteron

CEE = konjugált ló ösztrogének

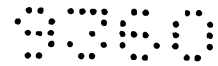
Ahogy azt a 2. táblázatban bemutattuk, az orális ösztrogénnel kezelt csoportban az átlag SHBG szint hozzávetőleg 2,5-ször nagyobb, mint a többi csoportban, és a normális tartomány felső határát meghaladja. A transzdermálisan alkalmazott ösztrogénnel kezelt csoportban az SHBG szintek azoknál a



nőknél voltak egybevetethetők, akik ösztrogén hormonpótlási kezelésben (ERT) nem vettek részt. A tapasztalás alkalmazása során a szérumban teljes tesztoszteron szintjeinek átlagos növekedése, azaz az alapvonalhoz viszonyított időátlagos változás, az orális ösztrogénnel kezelt csoportban a másik két csoporthoz viszonyítva, hozzávetőleg 30 %-kal nagyobb volt.

Ezzel szemben az orális ösztrogénnel kezelt csoportban a szérumban szabad tesztoszteron szint átlagos növekedése hozzávetőleg 40 %-kal alacsonyabb volt mint a másik két csoportban. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a transzdermálisan alkalmazott tesztoszteron esetében a tesztoszteron kiürítés csökkenésével a megnövekedett SHBG szintek a szérumban tesztoszteron szintek növekedéséhez vezetnek. A teljes szérumban szintek emelkedése ellenére, a szérumban szabad tesztoszteron szintek, és interferenciájával, a biológiailag rendelkezésre álló szérumban tesztoszteron szintek a növekvő SHBG hatására csökkennek, feltehetőleg az SHBG tesztoszteronkötő képességének növekedése miatt. Ezek új és nem várt megfigyelések, melyek a korábbi tanulmányok alapján előre nem jósolhatók meg.

A tesztoszteron szinteknél az SHBG új hatásainak további bemutatására szolgál, hogy a szérumban teljes tesztoszteron és a szérumban szabad tesztoszteron egyedi növekedést mutat, ha 300 mcg/nap transzdermálisan alkalmazott tesztoszteront adunk műtéten átesett menopauzális nőknek, akik transzdermális vagy orális ösztrogént is kapnak, ezt az 1. illetve a 2. ábra az egyedi SHBG szintek függvényében mutatja be. Ahogy a logaritmus skálán le-



rajzoltuk, a szérum teljes tesztoszteron növekmény az SHBG szint növekedésével nagyobb lesz, miközben a szabad tesztoszteron növekmény az SHBG szint növekedésével kisebb lesz.

A megnőtt SHBG szinteknél a nem-orális beadású tesztoszteronra gyakorolt új és váratlan befolyás további bemutatására az alábbi 3. táblázat az SHBG szint függvényében a szabad tesztoszteronnal (FT) az adott növekedés eléréséhez szükséges tesztoszteron szállítási arány becsléséről gondoskodik, felhasználva a 2. ábránál megadott power-law regressziós egyenletet. Ahogy azt a 3. táblázat bemutatja, az adott FT növekedés (változás) eléréséhez szükséges szállítási arány az SHBG szint növekedésével erőteljesen nő. Például a 15 pg/ml növekedés eléréséhez, egy olyan betegnél, akinél az SHBG szint 700 nmol/l, a becsült szállítási arány 2484 mcg/nap, ami a szakirodalomban eddig megjelent eredményeknél lényegesen nagyobb.

3. Táblázat

SHBG	50	84	100	200	400	600	700
nmol/l							
Változás	becsült szállítási arány (mcg/nap)						
az FT-ben							
(pg/ml)							
1	55	69	74	98	131	155	166
2,5	139	172	185	246	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

A fentiekben megadott szállítási arányoknál a teljes tesztoszteron szintben bekövetkező változás (ng/dl), ami a szabad tesztoszteron szint és az adott SHBG szint kívánt változásainak megfelel, az 1. ábrán bemutatott power-law regressziós egyenlettel megjósolható. Az alábbi 4. táblázat az ilyen előrejelzések bemutatására szolgál. Ahogy azt a 4. ábrán bemutattuk, a szabad tesztoszteron adott változásának megfelelő teljes tesztoszteron szintben bekövetkező változás az SHBG szint növekedésével erőteljesen nő. Például a 15 pg/ml szabad tesztoszteron szintnek megfelelő változás esetébe abban a személyben, akinél az SHBG szint 700 mmol/liter (azaz a szállítási arány 2484 mcg/nap), az előre jelzett növekedés a teljes tesztoszteronban 820 ng/dl.

4. Táblázat

SHSG	50	84	100	200	400	600	700
Változás az FT-ben (pg/ml)	a teljes tesztoszteronban a becsült változás (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

El kell fogadnunk, hogy a talált eredmények alapján és az adott személyre vonatkozóan a 2., 3. és 4. ábra előrejelzései szerint, a beteg alapvonalának megfelelő mennyiségű tesztoszteront kell adnunk (azaz a kezelés előtti teljes vagy a szabad tesztoszteron szintnek megfelelően), amivel a kezeléstől elvárt tesztoszteron szint változást elérhetjük. Az alapvonal szintekkel rendelkező személyeknél, amelyek szubnormálisak, a végső hormonszint a kezeléssel okozott változással közelítőleg elérhető.

A fenti megfigyelések és előrejelzések arra utalnak, hogy az orális ösztrogénnel kezelt nőkben, vagy az általánosan emelkedett SHBG szintű nőkben az androgén beadásával olyan szabad és/vagy biológiailag rendelkezésre álló tesztoszteron szinteket állíthatunk be, melyek jelentősen alacsonyabbak, mint a nem-orális terápiában résztvevő, vagy az alacsony vagy normális szintű SHBG-vel rendelkező nőkben. Ráadásul, az orális ösztrogén terápiában résztvevő nőknek, vagy azok a nőknek, akik SHBG szintje általánosan magas, olyan androgén dózisokra lehet szükségük, ami az előzőleg optimálisnak tekintett dózisokat meghaladja, miközben az SHBG szintek normálisak. Továbbá, az ilyen dózisok beadása az általánosan felismert normál tartományok feletti teljes szérum tesztoszteron szinteket hozhatnak létre. Azt is meg kell jegyeznünk, hogy néhány terápiás alkalmazásnál, például az androgének rövid idejű alkalmazásánál, a szabad



és/vagy a biológiailag rendelkezésre álló tesztoszteron kívánt terápiás szintjei szintén nagyobb lehetnek, mint a megfelelő normál fiziológiás tartományok. Ennek megfelelően a jelen találmány eljárásokat, összetételeket és készleteket biztosít androgén szteroid beadáshoz, a nők egészségének javításához, olyan körülmények között, amikor a nő SHBG szintje emelkedett.

A jelen találmány egyik megvalósítási formájában a szexhormonok, mint például androgének és ösztrogének, nőknek történő beadásához eljárást és készletet biztosít. A jelen találmány egy másik megvalósítási formájában az emelkedett SHBG szintű nőknek a nem-orális beadáshoz eljárást és készletet biztosít, ezzel mérsékelve az androgén hormonhiánnyal járó szimptómákat. A jelen találmány egy másik megvalósítási formájában azoknak a nőknek a kezeléséhez nem-orálisan adott androgén szteroidok beadási eljárását és készleteit biztosítja, akik orális ösztrogén hormonpótlási kezelésen vesznek részt. A jelen találmány egy további megvalósítási formájában az orálisan beadott ösztrogénnel együtt nem-orálisan adott androgén beadásához eljárást és készletet biztosít. Az ösztrogének és/vagy androgén szteroidok beadásához ezeket az eljárásokat és készleteket az egészség, a szexuális funkciók és a jó közérzet javításában találtuk hasznosnak.

A jelen találmány egyik megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában a szérum szabad tesztoszteron szint körülbelül 0,5-30 pg/ml-es szintjével egyenértékű. A jelen találmány egy másik megvalósítási formájá-



ban az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában a szérumban szabad tesztoszteron szint körülbelül 1-15 pg/ml-es szintjével egyenértékű. A jelen találmány egy másik megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában a szérumban szabad tesztoszteron szint körülbelül 1,3-6,8 pg/ml-es szintjével egyenértékű, vagy körülbelül 2-7 pg/ml. A jelen találmány még egy másik megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában a szérumban szabad tesztoszteron szint körülbelül 3-10 pg/ml-es szintjével egyenértékű.

A jelen találmány egyik megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában a szérumban biológiailag rendelkezésre álló tesztoszteron szint körülbelül 1-70 pg/ml-es szintjével egyenértékű. A jelen találmány egy másik megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában a szérumban biológiailag rendelkezésre álló tesztoszteron szint körülbelül 2-35 pg/ml-es szintjével egyenértékű. A jelen találmány még egy másik megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában a szérumban biológiailag rendelkezésre álló tesztoszteron szint körülbelül 2-13 pg/ml-es szintjével egyenértékű.

A jelen találmány egyik megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában a szérumban teljes tesztoszteron szint körülbelül 15-1000 ng/dm³-es szintjével egyenértékű. A jelen találmány egy másik megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában



ban a szérum teljes tesztoszteron szint körülbelül 85-1000 ng/dm³-es szintjével egyenértékű.

A jelen találmány még egy további megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában a szérum teljes tesztoszteron szint körülbelül 100-1000 ng/dm³-es szintjével egyenértékű.

A jelen találmány egyik megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában legalább körülbelül 50 mcg/nap tesztoszteron dózissal egyenértékű. A jelen találmány egy másik megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában legalább körülbelül 75-3000 mcg/nap tesztoszteron dózissal egyenértékű. A jelen találmány egy további megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában legalább körülbelül 600-3000 mcg/nap tesztoszteron dózissal egyenértékű. A jelen találmány még egy másik megvalósítási formájában az androgén olyan dózisban adható be, ami terápiás hatásában legalább körülbelül 700-3000 mcg/nap tesztoszteron dózissal egyenértékű.

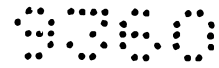
Az androgén dózis beadásának egyik nem orális útja a helyi beadás. A helyi kiszerezések az androgén bőrbe való áramlási szintjének növelésére bőráteresztést fokozó szer(eke)t tartalmazhatnak. A példák, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat a szakirodalomban megtalálhatók [az 5,122,383 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés és az 5,153,997 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés,



amelyeket itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be]. Továbbá az áteresztést fokozó anyagok indexét a szakirodalomban közzétették [Osborne és Henke: internet kiadvány, Skin Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature], amely a következő címen található meg: pharmtech.com/technical/-osborne/osborne.htm, amelyet itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be. A fokozó hatékony mennyisége a gyógyszerészeti összetételbe beépíthető. A kívánt szállítási kisereléstől függően különböző hordozók alkalmazhatók. Anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, ha a ragadós mátrixként transzdermális tapaszt igényelnek, akkor a hordozó ragasztó lehet. Más szempontból, ha folyadéktárolós rendszerű (LRS) tapaszra van szükség, akkor a hordozó a szakirodalomban ismert gél, krém, kence, folyadék vagy más alkalmas kiserelés lehet.

Az androgén szteroidok transzdermális szállításához a transzdermális tapaszok hagyományos a transzdermális gyógyszer szállítási eszközök szakirodalmában ismert technikákkal előállíthatók. Például az androgéneket, a hordozót és a fokozókat kívánt arányban homogén eleggyé összekeverhetjük, és a transzdermális eszközbe beépíthetjük. A különböző típusú transzdermális eszközök, mint például ragadós mátrix tapaszok és folyadéktárolós rendszerek (LRS), elkészítésére a szakirodalomban különböző technikák ismertek.

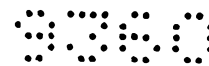
Az androgének szállításához a transzdermális tesztoszteron tapaszokon kívül más nem-orális rendszerek, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a következők: a tesztoszteron-észterek



intra-muszkuláris injekciói, a fuzionált tesztoszteron szubkután implantátumai, és a tesztoszteron, metiltesztoszteron és más androgén helyi készítményei. A nem orális alkalmazások eszközei és eljárásai a szakirodalomban jól ismertek.

A szexhormonok, mint például az ösztrogén és az androgén szteroidok, pótlásának szükséges mennyiségét az orvos vagy más egészségügyi személy arra alapozva határozhatja meg, hogy a jeleket és a szexhormon hiány tüneteit nyomon követi, vagy az állapotok azon gyógyszerelési igényét figyelembe veszi, melyek a hormonterápiára választ adnak. Nem minden nő mutat azonos tüneteket, és az is lehetséges, hogy a szexhormon szintek az elfogadható fiziológiai tartományban vannak, de más tényezők alapján, például emelkedett SHBG, a szexhormonpótlás mégis megfelelő.

A szubfunkcionális androgén szintek tünetei, beleértve a tesztoszteront, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk magunkat, a következők: szexuális diszfunkció, mely a szexuális vágy elvesztésével jár, szexuális stimulálásra adott csökkent érzékenység, csökkent orgazmus elérési képesség, csökkent vitális energia, depresszió, csökken a jó közérzet, féltékenység növekedése, az izomtömeg és az izmok funkciójának csökkenése, kedvezőtlené váló izom-zsír arány, a szeméremszőrzet vékonyodása és elvesztése, urogenitális atrófia, száraz és töredezett haj, száraz bőr, csökkent felfogóképesség, fénytelen szemek, autoimmun jelenségek vagy ezek túlzó volta és mindezek kombinációi.



Azok a nők, akik orális ösztrogéneket kapnak, szintén számíthatnak az androgén kezelés jótékony hatásaira, mivel ez az ösztrogén használatakor fellépő mellérzékenységet csökkentheti. Mivel a mell szöveteire az androgének közismerten antiproliferációs hatásúak, ezért ezek az ösztrogén használattal társult mellrák kockázatát is csökkenthetik. Ezért igen kívánatos, vagy inkább kényszerítő, hogy a nők tesztoszteron pótlása orvosi diagnózisra épüljön, ami alapján az orvos előírja az alkalmazás módját, a dózist és a kezelés időtartamát.

Az androgén szteroidok és az ösztrogének, mint például a konjugált ló ösztrogén, együttes alkalmazása körülbelül 0,2-3,0 mg/nap dózistartományban orálisan történhet. A dózisokat a nő igényei és az alkalmazott ösztrogén képessége alapján állíthatjuk be. Az orális ösztrogének dózisa lehet napi egyszeri, vagy két vagy több alkalommal kisebb mennyiségben. Ideálisan a vazomotoros szimptómákat mutató nőnél a vazomotoros instabilitások szabályozására a legalacsonyabb hatékony ösztrogén dózist alkalmazzuk. Alacsonyabb dózisok alkalmazhatók azoknál a nőknél, akik vazomotoros szimptómáktól nem szenvednek, de más egészségjavító hatásra számíthatnak, mint például kardiovaszkuláris vagy csontfelépítési előnyök. Orális fogamzásgátlók alkalmazásakor az etinil-ösztradiolt tipikusan 21 napig klinikán adjuk be, 7 napos placebo időtartammal.

A jelen találmány egyik megvalósítási formájában a progesztin androgénnel és ösztrogénnel való alkalmazásához eljárást és készletet biztosítunk. A progesztin beadása



közismerten az endometriális hiperplázia ellen véd. Egyben a progesztinek számos orális fogamzásgátló lényeges aktív alkotórészei. A jelen találmány egyik megvalósítási formájával összhangban a progesztinek az egyedi igényeknek megfelelően a szakirodalomban ismert bármely eljárással beadhatók. A kívánt hatás elérésére képes progesztin mennyisége egyedenként változhat. A progesztin hatékony mennyiségének meghatározási eljárásai, azaz a kívánt terápiás hatáshoz megfelelő mennyiség, a szakirodalomban jártas szakemberek számára jól ismert.

A dózisok és a laboratóriumi vizsgálatok alapján a szakirodalomban jártas szakember könnyen meghatározhatja, hogy az adott androgén szteroidból vagy tesztoszteron származékból milyen mennyiséget alkalmazzon ahhoz, hogy a szérumban az androgén szteroidok a kívánt szinteket elérjék, ami egy vagy több androgén szteroid vagy tesztoszteron forma alkalmazásával elérhető. Fontos, hogy az androgén szteroid vagy a tesztoszteron származék dózisának elegendőnek kell lennie ahhoz, hogy a befogadó nőben a jótékony hatást anélkül biztosítsa, hogy a nőnek túl nagy dózist kellene adni. Az optimális kockázat/jótékony hatás arány a megfelelő dózisszintek beadásához a szakirodalomban jártas szakemberek számára jól ismert.

A következő példákban szereplő megvalósítási formákban a dózis körülbelül 50-3000 mcg/nap androgén szteroid, amelyet olyan nőknek adtunk be, akik orális ösztrogén hormonpótlási kezelésben (ERT) vagy orális fogamzásgátlásban vettek részt. A dózisok ebben a tartományban általában elegendőek a terápiás



válasz kialakításához. Bár a dózis mindig egyedi, mégis empirikusan meghatározható (például a szállított dózis változtatása a libidóra, a szexuális funkcióra, a hangulatra, az általános közérzetre gyakorolt hatása alapján). A hormonérzékenység természetes variációi miatt, a pontos dózis nem annyira kritikus, mint az adott betegnél a kezelés hatására a fiziológiai válasz létrehozása, ami a szérumban körülbelül 15-400 ng/dl teljes tesztoszteron szintnek felel meg, vagy a szérumban körülbelül 0,5-15 pg/ml szabad tesztoszteron szintet jelent.

A következő példák pusztán bemutató jellegűek, a közzétett bejelentés különböző nézőpontjait tükrözik, és ezzel a jelen találmány oltalmi körét nem korlátozzák. A találmány további nézőpontjai, melyeket a szakirodalomban jártas szakemberek egyenértékűnek tartanak, szintén a jelen találmány oltalmi körébe tartoznak.

1. Példa

A műtéti menopauzális 20-55 éves nőknek a következő módon orális ösztrogént és transzdermálisan alkalmazott tesztoszteront adtunk be. Az ösztrogént, mely konjugált ló ösztrogént jelent (Premarin® tabletták), napi 0,625-2,5 mg dózisban adtuk be. A transzdermális tesztoszteront mátrix típusú transzdermális tapasszal adtuk be, amit hasra helyeztünk és hetenként kétszer 300 mcg/nap szállítási arány mellett alkalmaztunk. Az együttes alkalmazás időtartama 12 hét volt, ez idő alatt, összevetve a csak



konjugált ló ösztrogénnel kezeltékkel, a szexuális funkciók, a hangulat és a jó közérzet a nőkben erősödött.

Az Endocrine Science (Calabassas Hills, CA) eljárással mérve a szérum hormon szinteket a következőknek találtuk: teljes tesztoszteron ($15,5\text{-}254,3\text{ ng/dm}^3$), szabad tesztoszteron ($1,7\text{-}33,7\text{ pg/ml}$), biológiailag rendelkezésre álló tesztoszteron ($2,3\text{-}71\text{ ng/dl}$), ösztradiol ($5\text{-}280\text{ pg/ml}$), és ösztroon ($8\text{-}410\text{ pg/ml}$). A globulinhoz kötődő szexhormon szintek $62,7$ és 563 nmol/liter között változtak, ahol 92% emelkedettnek és 48% alapvetően emelkedettnek tekinthető az itt megadott "emelkedett" és "alapvetően emelkedett" meghatározások alapján. Érdeemes megjegyezni, hogy az orális ösztrogén és a transzdermális tesztoszteron tartományban a teljes tesztoszteron szintek a nők 73% -ánál több mint 80 ng/dm^3 -t értek el, amit a szakirodalomban általában a normális tartomány felső határának tartanak. Ezzel szemben 78% -uk szabad tesztoszteron szintje $6,8\text{ pg/ml}$ érték alatt van (ez az Endocrine Sciences szerint a normál tartomány felső határa), és 97% -uk szabad szabad tesztoszteron szintje 15 pg/ml érték alatt található, melyet itt a terápiásan elfogadható tartományon belülnek tekintünk. Hasonlóan, a nők 68% -ánál a biológiailag rendelkezésre álló tesztoszteron $12,7\text{ ng/dm}^3$ értéke alatt szerepel, (ez az Endocrine Sciences szerint a normál tartomány felső határa), és 97% -uk szabad a biológiailag rendelkezésre álló tesztoszteron szintje 35 pg/ml érték alatt található, melyet itt a terápiásan elfogadható tartományon belülnek tekintünk.



2. Példa

A természetes menopauzában lévő nőknek a következő tartományokban androgén és ösztrogén vegyület kombinációját adtuk be.

Androgén: tesztoszteron helyi alkalmazása megfelelő hordozó vegyületben, mint például krémekben vagy kencében, mely szabadon megválaszthatóan, az igényeknek megfelelően áteresztést fokozó vegyületeket tartalmazhat, amivel a kívánt szérumban tesztoszteron szinteket elérhetjük. Az androgén krém a következőket tartalmazhatja: cetilészter, cetilalkohol, fehér viasz, gliceril-monosztearát, propilénglikol-monosztearát, metil-sztearát, benzilalkohol, nátrium-szulfát, glicerin és ásványi sók. A krém egy grammja körülbelül 400 mcg tesztoszteront tartalmaz. Ebédidőben a bőrre vagy a hasra körülbelül 1 g krémet kentünk. A szabad tesztoszteron szérumban elérhető koncentrációi 0,5-15 pg/ml tartományban várhatók, és az így elért teljes tesztoszteron mennyisége 30-250 ng/dm³.

A beadott tesztoszteron mennyiségi szabályozása érdekében beosztásos készüléket alkalmaztunk. A dózisok beállítása a szimptóma csökkenése, például helyreállt libidó, vagy a szérumban a kívánt szabad tesztoszteron koncentráció elérése alapján végezhető el. A szimptómáktól való megszabadulás tartománya a szérumban 1-20 pg/ml szabad tesztoszteront jelent.

Ösztrogén vegyület: az orálisan alkalmazható konjugált ló ösztrogén tabletták kezdő dózisa napi 0,625 mg lehet. Ha szükséges, akkor a dózist napi 1,25 mg-ra növelhetjük, a szimptómák



jobb szabályozása érdekében, vagy a vazomotoros szimptómák fékezésére napi 0,3 mg-ra csökkenthetjük, miközben a csontra és szérumlipidre gyakorolt jótékony hatását fenntartjuk.

Sértetlen uteruszal rendelkező nőknél fontos, hogy a szérumban jelentős mennyiségű tesztoszteron legyen az endometriális hiperplázia elkerülése érdekében, ami az ösztrogén hormonpótlási kezelésben ellenjavallt.

A kombinált hormonális kezelési forma jótékony hatásai már az alkalmazás első 6 hetében érzékelhetők, de ettől eltérő válaszokat is kaphatunk. Tipikusan az egészség fenntartásához a hormonokat krónikus alapon adjuk be.

3. Példa

Az androgén vegyület és az ösztrogén vegyület posztmenopauzában lévő nőknek beadható a gyengeséggel, mint például csonttömeg- és izomtömeg-vesztéssel, és funkciók elvesztésével, csökkent szellemi képességgel és csökkent energiával társuló jelek és szimptómák enyhítésére.

Androgén: havonta intramuszkuláris injekcióban 150 mg tesztoszteron-enantát. A tesztoszteron-enantát úgy szerelhető ki, hogy szezámolajban milliliterenként 200 mg-ot tartalmazzon. A 150 mg tesztoszteron-enantát biztosítása érdekében az injektált dózis 0,75 ml.

Ösztrogén: Az orálisan alkalmazható ösztrogéneket 0,3-3 mg/nap tartományban adjuk.



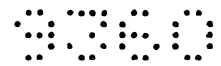
A beadást addig folytatjuk, míg a kezelés jótékony hatásaira szükség van és ezt az orvos jónak látja.

4. Példa

Az androgén vegyület és az ösztrogén vegyület a korai ovarialis rendellenességeket mutató nőknek adható be, például azoknak a nőknek, akiknek ovarialis funkciói 40 év alatt megszűntek.

Androgén: a szexuális funkciók a javítása érdekében a metiltesztoszteron bukkálisan 1 mg/napi dózisban adható be, ez a kezelés a szérum tesztoszteron 50-300 ng/dl-es tartományával egyenértékű. A bukkális tabletták kétrétegűek lehetnek, melyek egyenként 50 mg-os gyógyszerretegből és bio-adhezív rétegből épülnek fel. A gyógyszerreteg összetétele (százalékban) a következő lehet: 2 % metiltesztoszteron, 0,75 % magnézium-sztearát, 0,1 % FD&C yellow #6, 24 % Klucel HXF és 73,15 % mannit. A bio-adhezív réteg felépítése a következő: 69,25 % polietilénoxid, 30 % carbomer 934P és 0,75 % magnézium-sztearát. A tabletta ragadós oldalát a felső állkapocs ínyéhez rögzítjük, és a tabletta gyógyszert tartalmazó oldalát a szájüregi nyálkahártyához fektetjük. Miközben a tabletta feloldódik, a gyógyszer transzmukozálisan abszorbeálódik. A tablettát naponta egyszer a reggeli után alkalmazhatjuk.

Ösztrogén: Estrace® (Bristol-Myers Squibb Co.): ez egy orálisan alkalmazható mikronizált ösztradiol termék tabletta formája, amelyet a menopauzális szimptómák és a csontvesztés csökkentésére 2 mg/nap dózisban adhatjuk be.



Az endometriális vedlés indukálására a progesztinen kívül orálisan 5 mg/nap dózisban, legalább minden hónapban, tíz napig például medroxiprogeszteron-acetát is beadható.

Miközben a példák a rászorulás meghatározása alapján, a szükséges pótlás biztosítása érdekében az androgén szteroid szállítására irányultak, a beadások mégis az orális ösztrogén kiegészítésekkel egyidejűek.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Készlet nők egészségének javítására, akik emelkedett vagy alapvetően emelkedett szexhormonkötő globulinnal rendelkeznek (SHBG), mely készlet a megfelelő mennyiségű nem-orális adagolható androgén szteroidot tartalmazza, ami az SHBG emelkedett vagy alapvetően emelkedett szintjeinek jelenlétében a terápiás hatásához elegendő.

2. Az 1. igénypont szerinti készlet, amelyhez a szóban forgó androgén szteroidot a következő csoport tagjai közül választjuk ki: tesztoszteron, metiltesztoszteron, androszténdion, adrenoszteron, dehidroepiandroszteron, oximetolon, fluoximeszteron, metandrosztenolon, tesztolakton, pregnenolon, 17α -metilnorteszteszteron, noretandrolon, dihidrotesztoszteron, danazol, oximetolon, androszteron, nandrolon, stanozolol, etilesztrenol, oxandrolon, bolaszteron és meszterolon, tesztoszteron-propionát, tesztoszteron-cipionát, tesztoszteron-fenilacetát és tesztoszteron-enantát, tesztoszteron-acetát, tesztoszteron-buciklát, tesztoszteron-heptanoát, tesztoszteron-dekanoát, tesztoszteron-kaprát, tesztoszteron-izokaprát, mindezek izomerjei, származékai és kombinációi.

3. Az 1. igénypont szerinti készlet, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan nem orális dózisban szerepel, mely terápiás hatásában a szérumban lévő teljes tesztoszteron körülbelül 15-1000 ng/ml értékével egyenértékű.

4. Az 1. igénypont szerinti készlet, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan nem orális dózisban szerepel, mely terá-



piás hatásában a szérumban lévő szabad tesztoszteron körülbelül 0,5-30 pg/ml értékével egyenértékű.

5. Az 1. igénypont szerinti készlet, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan nem orális dózisban szerepel, mely terápiás hatásában a szérumban lévő biológiailag rendelkezésre álló tesztoszteron körülbelül 1-70 ng/ml értékével egyenértékű.

6. Az 1. igénypont szerinti készlet, melyben a szóban forgó androgén szteroid elegendő 50 mcg/nap tesztoszteron dóziséval egyenértékű terápiás hatás eléréséhez.

7. Az 1. igénypont szerinti készlet, melyben a szóban forgó nem-orális dózisforma helyi vagy parenterális vagy ezek kombinációja.

8. Az 1. igénypont szerinti készlet, mely ezen kívül orális dózisformában hatásos mennyiségű ösztrogént tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti készlet, melyben a szóban forgó ösztrogén elegendő körülbelül 0,2-3,0 mg/nap konjugált ló ösztrogén dóziséval egyenértékű terápiás hatás eléréséhez.

10. A 8. igénypont szerinti készlet, melyhez a szóban forgó ösztrogént a következő csoport tagjai közül választjuk ki: 17 β -ösztradiol, 17 α -ösztradiol, konjugált ló ösztrogén, észterezett ösztrogén, mikronizált ösztradiol, nátrium-ösztrogén-szulfát, etinil-ösztradiol, ösztron, tibolon, szelektív ösztrogén receptor módosítók (SERM-ek), fitoösztrogének, ezek izomerjei, származékai és keverékei.



11. A 8. igénypont szerinti készlet, mely ezen kívül az endometriális biztonság megteremtéséhez hatásos mennyiségű progesztint tartalmaz.

12. A 8. igénypont szerinti készlet, mely ezen kívül a hatékony fogamzásgátlás biztosításához hatásos mennyiségű progesztint tartalmaz.

13. Eljárás emelkedett vagy alapvetően megemelkedett szexhormon kötő globulin (SHBG) szintjeivel rendelkező nők egészségének javítására, azzal jellemezve, hogy a megelőző igénypontok bármelyike szerinti készletet használjuk.

14. Androgén szteroid használata gyógyszergyártáshoz, melyet, ha nem-orálisan, hatásos mennyiségben alkalmazunk, akkor az emelkedett vagy alapvetően megemelkedett szexhormon kötő globulin (SHBG) szintjeivel rendelkező nők egészségét javítja.

15. A 14. igénypont szerinti használat, amelyben a szóban forgó emelkedett SHBG szint körülbelül 84 nmol/l felett van.

16. A 14. igénypont szerinti használat, amelyben a szóban forgó alapvetően emelkedett SHBG szint körülbelül 185 nmol/l felett van.

17. A 14. igénypont szerinti használat, amelyben a szóban forgó alapvetően emelkedett SHBG szint körülbelül 300 nmol/l felett van.

18. A 14. igénypont szerinti használat bármelyike, amelyben a nő orálisan alkalmazott ösztrogénpótlás terápiában vesz részt.



19. A 18. igénypont szerinti használat, amelyhez az orálisan alkalmazott ösztrogén pótlás mellett nem orális módon androgén szteroidot is adunk.

20. A 18. igénypont szerinti használat, amelyben a szóban forgó orálisan alkalmazott ösztrogént a következő csoportból választjuk ki: 17β -ösztradiol, 17α -ösztradiol, konjugált ló ösztrogén, észterezett ösztrogén, mikronizált ösztradiol, nátrium-ösztrogén-szulfát, etinil-ösztradiol, ösztron, tibolon, szelektív ösztrogén receptor módosítók (SERM-ek), fitoösztrogének, ezek izomerjei, származékai és keverékei.

21. A 18. igénypont szerinti használat, amelyben a szóban forgó ösztrogén elegendő körülbelül 0,2-3,0 mg/nap konjugált ló ösztrogén dóziséval egyenértékű terápiás hatás eléréséhez.

22. A 18. igénypont szerinti bármelyik készlet, ahol a nőt progesztinnel is kezelik.

23. A 22. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó progesztin mennyiség az endometriális biztonsághoz elegendő.

24. A 22. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó progesztin mennyiség a hatékony fogamzásgátláshoz elegendő.

25. A 14. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó női egészségjavítás a következő jellemzők helyreállításánál, növelésénél, javításánál vagy megelőzésénél nyilvánul meg: szexuális vágy, a nemi szervek stimulálhatósága, orgazmus elérési képesség, a szexuális tevékenység öröme, a szexuális aktivitás



növekedése, vitális energia, jó közérzet érzése, az emocionálisan jó közérzet hangulata és érzése, félénkség, felfogóképesség, izomtömeg és funkció, testfelépítés, a csont ásványi tartalma, a bőr és a haj állapota, fanszörzet, urogenitális atrófia, vaginális szárazság, fénytelen szemek, az autoimmun állapotok egészsége, vazomotoros instabilitás, mellérzékenység, a menstruációt megelőző szimptómák, és ezek kombinációi.

26. A 14. igénypont szerinti használat, melyhez a szóban forgó androgén szteroidot a következő csoportból választjuk ki: tesztoszteron, metiltesztoszteron, androszténdion, adrenoszteron, dehidroepiandroszteron, oximetolon, fluoximeszteron, metandrosztenolon, tesztolakton, pregnenolon, 17α -metilnorteszteszteron, noretandrolon, dihidrotesztoszteron, danazol, oximetolon, androszteron, nandrolon, stanozolol, etilesztrenol, oxandrolon, bolaszteron és meszterolon, tesztoszteron-propionát, tesztoszteron-cipionát, tesztoszteron-fenilacetát és tesztoszteron-enantát, tesztoszteron-acetát, tesztoszteron-buciklát, tesztoszteron-heptanoát, tesztoszteron-dekanoát, tesztoszteron-kaprát, tesztoszteron-izokaprát, mindezek izomerjei, származékai és kombinációi.

27. A 14. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan dózisban szerepel, mely a szérumban lévő teljes tesztoszteron körülbelül 15-1000 ng/ml értékével terápiás hatásában egyenértékű.

28. A 27. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan dózisban szerepel, mely a szérumban



ban lévő teljes tesztoszteron körülbelül 85-1000 ng/ml értékével terápiás hatásában egyenértékű.

29. A 27. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan dózisban szerepel, mely a szérumban lévő teljes tesztoszteron körülbelül 100-1000 ng/ml értékével terápiás hatásában egyenértékű.

30. A 14. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan dózisban szerepel, mely a szérumban lévő szabad tesztoszteron körülbelül 0,5-30 pg/ml dóziséval terápiás hatásában egyenértékű.

31. A 30. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan dózisban szerepel, mely a szérumban lévő szabad tesztoszteron körülbelül 1-15 pg/ml dóziséval terápiás hatásában egyenértékű.

32. A 30. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan dózisban szerepel, mely a szérumban lévő szabad tesztoszteron körülbelül 3-10 pg/ml dóziséval terápiás hatásában egyenértékű.

33. A 30. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan dózisban szerepel, mely a szérumban lévő szabad tesztoszteron körülbelül 2-13 pg/ml dóziséval terápiás hatásában egyenértékű.

34. A 14. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan dózisban szerepel, mely a szérumban lévő biológiailag hozzáférhető tesztoszteron körülbelül 1-70 ng/ml dóziséval terápiás hatásában egyenértékű.



35. A 34. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan dózisban szerepel, mely a szérumban lévő biológiailag hozzáférhető tesztoszteron körülbelül 2-35 ng/ml dóziséval terápiás hatásában egyenértékű.

36. A 34. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid olyan dózisban szerepel, mely a szérumban lévő biológiailag hozzáférhető tesztoszteron körülbelül 2-13 ng/ml dóziséval terápiás hatásában egyenértékű.

37. A 14. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid elegendő 50 mcg/nap tesztoszteron dóziséval egyenértékű terápiás hatás eléréséhez.

38. A 37. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid elegendő 75-3000 mcg/nap tesztoszteron dóziséval egyenértékű terápiás hatás eléréséhez.

39. A 37. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid elegendő 600-3000 mcg/nap tesztoszteron dóziséval egyenértékű terápiás hatás eléréséhez.

40. A 37. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó androgén szteroid elegendő 700-3000 mcg/nap tesztoszteron dóziséval egyenértékű terápiás hatás eléréséhez.

41. A 14. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó nem orális alkalmazás helyi vagy parenterális jellegű, vagy ezek kombinációja.

42. A 41. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó parenterális alkalmazás intramuszkuláris injektálást vagy szubkután implantációt vagy ezek kombinációját jelenti.



43. A 41. igénypont szerinti használat, melyben a szóban forgó helyi alkalmazás transzdermális, transzmukozális vagy nyelv alá történő, vagy ezek kombinációi.

44. Eljárás emelkedett vagy alapvetően megemelkedett szexhormon kötő globulin (SHBG) szintjeivel rendelkező nők egészségének javítására, azzal jellemezve, hogy a 14-43. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszer beadását tartalmazza.

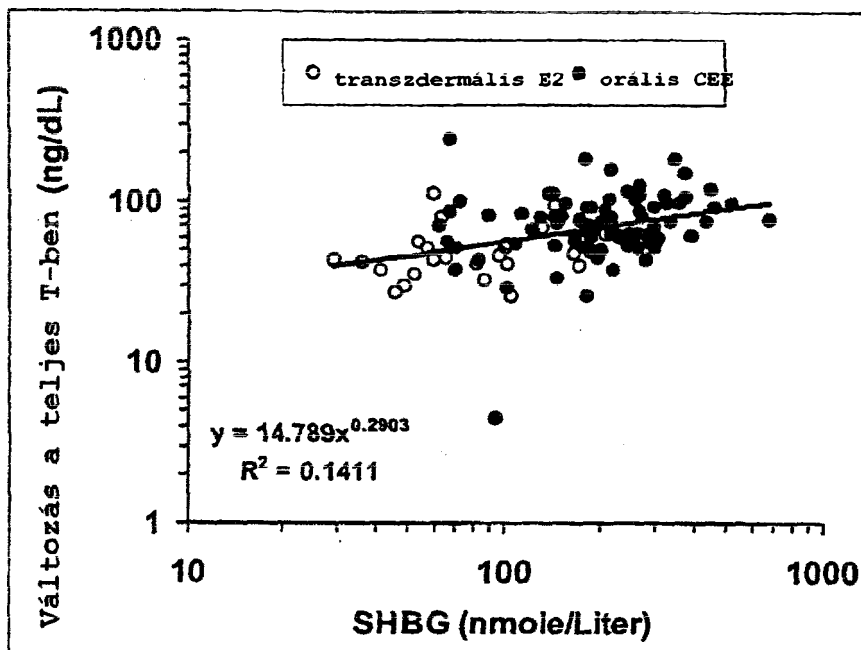
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
Nagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

+ 1 lap rajz

Dr. Kibb Kalm

P0301813

1. ÁBRA



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. ÁBRA

