

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/56

A61P 5/26



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00811164.2

[45] 授权公告日 2005 年 9 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1220491C

[22] 申请日 2000.6.9 [21] 申请号 00811164.2

[30] 优先权

[32] 1999.6.11 [33] US [31] 60/138,851

[32] 1999.6.11 [33] US [31] 60/138,854

[32] 1999.6.11 [33] US [31] 60/139,323

[86] 国际申请 PCT/US2000/015834 2000.6.9

[87] 国际公布 WO2000/076522 英 2000.12.21

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.31

[71] 专利权人 沃特森药物公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 T·罗萨里奥-简森 N·A·梅泽

审查员 刘桂英

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

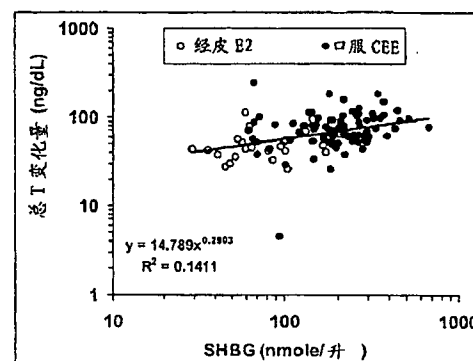
代理人 李华英

权利要求书 3 页 说明书 22 页 附图 1 页

[54] 发明名称 非口服雄激素类固醇用于制备改善
性激素结合球蛋白水平升高的药物

[57] 摘要

本发明通过非口服给予有效量的雄激素类固醇,提供用于改善性激素结合球蛋白(SHBG)水平升高妇女,或接受口服雌激素补充妇女健康的组合物,方法和试剂盒。此外,本发明提供对于需要雌激素补充的妇女,用于共给予有效量口服给予的雌激素和有效量非口服给予的雄激素类固醇的组合物,方法和试剂盒。



1.雄激素类固醇在制备非口服药物中的用途,所述药物包括一定量的能有效改善患有性激素结合球蛋白水平升高的妇女的健康的雄激素类固醇。

2.权利要求1的用途,其中所述雄激素类固醇的量可有效改善性激素结合球蛋白水平高于84nmole/L的妇女的健康。

3.权利要求1的用途,其中所述雄激素类固醇的量可有效改善性激素结合球蛋白水平高于185nmole/L的妇女的健康。

4.权利要求1的用途,其中所述雄激素类固醇的量可有效改善性激素结合球蛋白水平高于300nmole/L的妇女的健康。

5.根据权利要求1的用途,其中所述药物适于对接受口服雌激素补充的妇女施用。

6.根据权利要求5的用途,其中所述药物适于对口服给予雌激素的妇女共给药。

7.根据权利要求5的用途,其中该口服给予的雌激素选自:17 β -雌二醇、17 α -雌二醇、共轭马雌激素、酯化雌激素、微粒化雌二醇、雌激素硫酸钠、乙炔基雌二醇、雌酮、替勃龙、选择性雌激素受体调节剂、植物雌激素或其结合物。

8.根据权利要求5的用途,其中该雌激素为足够达到治疗效果的剂量,该治疗效果等效于0.2-3.0mg/天的共轭马雌激素剂量。

9.根据权利要求5的用途,其中所述药物还适于给予接受孕激素治疗的妇女。

10.根据权利要求9的用途,其中该孕激素的量为足够提供子宫内膜安全的量。

11.根据权利要求9的用途,其中该孕激素的量为足够提供有效避孕的量。

12.权利要求1的用途,其中所述对妇女健康的改善表现为选自以下的特征的恢复、增强、改善和防止:性欲、性生活频率、对性器官的刺

激、达到性欲高潮的能力、性生活的快感、生命力、健康的感觉、精神健康的情绪和感觉、害羞、认知能力、肌肉质量和功能、身体构成、骨矿物质密度、皮肤和毛发状况、阴毛、泌尿生殖器萎缩、阴道干燥、眼睛干燥、自身免疫调节的健康、血管舒缩不稳定性、乳房触痛、绝经前综合征的症状、或其结合。

13.根据权利要求1的用途，其中该雄激素类固醇选自：睾酮、甲睾酮、雄甾烯二酮、肾上腺酮、脱氢表雄酮、羟甲烯龙、氟羟甲基睾丸素、美雄酮、睾内酯、孕烯醇酮、17 α -甲诺酮、乙诺酮、二氢睾酮、炔睾醇、羟甲烯龙、雄甾酮、诺龙、司坦唑醇、乙雌烯醇、氧雄龙、7 α , 17-二甲睾酮和甲二氢睾酮、丙酸睾酮、环戊丙酸睾酮、苯乙酸睾酮、庚酸睾酮、醋酸睾酮、睾酮 4-n-丁基环己基羧酸、癸酸睾酮、异癸酸睾酮及其组合。

14.根据权利要求1的用途，其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 15-1000ng/dl 的总睾酮血清水平的治疗效果。

15.根据权利要求14的用途，其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 85-1000ng/dl 的总睾酮血清水平的治疗效果。

16.根据权利要求14的用途，其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 100-1000ng/dl 的总睾酮血清水平的治疗效果。

17.根据权利要求1的用途，其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 0.5-30pg/ml 的游离睾酮血清水平的治疗效果。

18.根据权利要求17的用途，其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 1-15pg/ml 的游离睾酮血清水平的治疗效果。

19.根据权利要求17的用途，其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 3-10pg/ml 的游离睾酮血清水平的治疗效果。

20.根据权利要求17的用途，其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 2-13pg/ml 的游离睾酮血清水平的治疗效果。

21.根据权利要求1的用途，其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 1-70ng/dl 的生物可利用睾酮血清水平的治疗效果。

22.根据权利要求21的用途，其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 2-35ng/dl 的生物可利用睾酮血清水平的治疗效果。

23.根据权利要求 21 的用途,其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 2-13ng/dl 的生物可利用睾酮血清水平的治疗效果。

24.根据权利要求 1 的用途,其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于至少 50mcg/天的睾酮剂量的治疗效果。

25.根据权利要求 1 的用途,其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 75-3000mcg/天的睾酮剂量的治疗效果。

26.根据权利要求 24 的用途,其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 600-3000mcg/天的睾酮剂量的治疗效果。

27.根据权利要求 24 的用途,其中所述药物中包含的该雄激素类固醇的量足以提供等效于 700-3000mcg/天的睾酮剂量的治疗效果。

28.根据权利要求 1 的用途,其中该非口服药物是胃肠外给药剂型。

29.根据权利要求 28 的用途,其中该胃肠外给药剂型是局部给药剂型、肌肉注射剂型,或皮下植入剂、或其结合。

30.根据权利要求 29 的用途,其中该局部给药剂型是经皮的剂型、经粘膜的剂型、或舌下的剂型、或其结合。

非口服雄激素类固醇用于制备改善性激素结合球蛋白水平升高的药物

相关申请

本申请要求如下美国临时专利申请的优先权：60/138,851；60/138,854 和 60/139,323，它们都是在 1999 年 6 月 11 日提交的。每个申请在此引入作为参考。

发明领域

本发明广泛涉及雄激素对妇女的给药。因此，本发明覆盖制药科学和医学领域。

发明背景

已知女性体内功能水平的雄性激素促进性健康和性生活、健康的感受、最大化肌肉质量和功能、和抑制骨损失。此外，功能水平的雄性激素可促进心血管和冠状动脉健康、减少乳房触痛、减少血管舒缩不稳定性、调节免疫功能、增强某些认知能力、改善泌尿生殖器健康、减少雌激素补充有关的副作用、和提供直接的神经保护效果。

妇女体内功能水平雄性激素，如睾酮的达到可受性激素结合球蛋白(SHBG)的血清浓度影响。SHBG 是由肝脏产生的蛋白质，它结合性激素，如血液中的睾酮和雌二醇。SHBG-结合的性激素一般是“非功能的”，即不能在靶组织中的性激素受体上发挥生物作用和/或从血液中清除出去。

口服雌激素的使用提高 SHBG 的血清水平。SHBG 水平也在各种条件下升高，如甲状腺功能亢进和妊娠，和由于某些其它药物，如抗惊厥药。升高的 SHBG 水平改变了雄性激素的水平和需要达到功能水平的剂量。

本发明提供方法，组合物和试剂盒以使 SHBG 水平升高的妇女达到雄激素类固醇的功能水平，和因此改善她们的健康。

发明概述

因此，本发明提供用于改善性激素结合球蛋白(SHBG)水平升高，或显著升高妇女的健康的方法和试剂盒。此外，本发明提供用于改善接受

口服雌激素补充的妇女健康的方法和试剂盒。此外，本发明提供用于改善需要口服雌激素补充的妇女健康的方法和试剂盒。

在一个方面，这样的方法包括在升高或显著升高的 SHBG 水平的情况下，以足够量非口服给予雄激素类固醇以提供治疗效果。在另一方面，这样的方法包括在口服雌激素给药的情况下，以足够量非口服给予雄激素类固醇以提供治疗效果。在另一方面，这样的方法包括共给予有效量口服雌激素和有效量非口服给予的雄激素类固醇，它在口服雌激素给药的情况下，足以提供治疗效果。

可以采用的具体雄激素类固醇的例子包括，但不限于：睾酮、甲睾酮、雄甾烯二酮、肾上腺酮、脱氢表雄酮、羟甲烯龙、氟羟甲基睾酮、美雄酮、睾内酯、孕烯醇酮、17 α -甲诺酮、乙诺酮、二氢睾酮、炔睾醇、羟甲烯龙、雄甾酮、诺龙、司坦唑醇、乙雌烯醇、氧雄龙、7 α , 17-二甲睾酮和甲二氢睾酮、丙酸睾酮、环戊丙酸睾酮、苯乙酸睾酮、庚酸睾酮、醋酸睾酮、睾酮 4-n-丁基环己基羧酸、庚酸睾酮、癸酸睾酮 (testosterone decanoate)、癸酸睾酮 (testosterone caprate)、异癸酸睾酮、其异构体和衍生物、及其组合物。

可以根据几种不同的参数测量要给予的雄激素类固醇量。在一个方面，给予的雄激素类固醇量可以是足够达到治疗效果的量，该治疗效果等效于约 15-约 1000ng/dl 的血清总睾酮水平。在本发明的另一个方面，给予的雄激素类固醇量可以是足够达到治疗效果的量，该治疗效果等效于约 0.5-约 30pg/ml 的血清游离睾酮水平。在本发明的另一个方面，给予的雄激素类固醇量可以是足够达到治疗效果的量，该治疗效果等效于约 1-约 70ng/dl 的生物可利用血清睾酮水平。在本发明的另一个方面，给予的雄激素类固醇量可以是足够达到治疗效果的量，该治疗效果等效于至少约 50mcg/天的睾酮剂量。

可在本发明方法中使用的具体雌激素例子包括，但不限于：17 β -雌二醇、17 α -雌二醇、共轭马雌激素、酯化雌激素、微粒化雌二醇、雌激素硫酸钠、乙炔基雌二醇、雌酮、7-甲异炔诺酮、选择性雌激素受体调节剂 (SERM's)、植物雌激素、其异构体和衍生物、及其组合物。在本发明

的一个方面，给予的雌激素量可以是足够达到治疗效果的剂量，该治疗效果等效于约 0.2-约 3.0mg/天的共轭马雌激素剂量。

根据本发明方法可以采用的雄激素非口服给予的各种形式包括，但不限于：局部给药、或胃肠外给药、或其结合。在一个方面，局部给药的形式包括，但不限于，经皮的、经粘膜的、或舌下的、或其结合。在另一方面，胃肠外给药的形式包括，但不限于，肌肉注射、或皮下植入、或其结合。

需要时，孕激素可以和雄激素类固醇及雌激素一起给予。在一个方面，在口服雌激素给药期间，孕激素给药可以是足够提供子宫内膜安全的量。在另一方面，孕激素给药可以是足够提供有效避孕的量。

本发明的方法产生的效果，有许多关于健康改善的指示。特别是，但不限于，如下特征的恢复、增强、改善和防止：性欲、性生活频率、对性器官的刺激、达到性欲高潮的能力、性生活的快感、生命力、健康的感觉、精神健康的情绪和感觉、害羞、认知能力、肌肉质量和功能、身体构成、骨矿物质密度、皮肤和毛发状况、阴毛、泌尿生殖器萎缩、阴道干燥、眼睛干燥、自身免疫调节的健康、血管舒缩不稳定性、乳房触痛、绝经前综合征的症状、和其结合。

附图简述

图 1 表示在对同时接受经皮雌二醇或口服共轭马雌激素的患者给予经皮睾酮贴剂(300mcg/天的额定输送)期间，总睾酮水平对基线 SHBG 水平的变化。

图 2 表示在对同时接受经皮雌二醇或口服共轭马雌激素的患者给予经皮睾酮贴剂(300mcg/天的额定输送)期间，游离睾酮水平对基线 SHBG 水平的变化。

详细描述

A. 定义

在描述和要求本发明过程中，会使用如下术语。

本文除非另外说明，单数形式(英文的“a”“an”“the”，中文不译出)包括复数的指示物。因此，例如，“经皮贴剂”包括一个或多个这样的

经皮贴剂,“雌激素”包括一种或多种这样的雌激素。

“性激素”表示可影响生殖器官的生长或功能,或第二性征的发育的任何激素。在一个方面,性激素包括,但不限于,雄激素、雌激素、孕激素、和其它本领域已知的激素。

“雄激素类固醇”或“雄激素”表示天然或合成类固醇,它们主要通过结合雄激素受体而发挥它们的生物或药物作用。例子包括,但不限于:睾酮、甲睾酮、雄甾烯二酮、肾上腺酮、脱氢表雄酮、羟甲烯龙、氟甲基睾九素、美雄酮、睾内酯、孕烯醇酮、17 α -甲诺酮、乙诺酮、二氢睾酮、炔睾醇、雄甾酮、诺龙、司坦唑醇、乙雌烯醇、氧雄龙、7 α , 17-二甲睾酮、甲二氢睾酮、丙酸睾酮、环戊丙酸睾酮、苯乙酸睾酮、庚酸睾酮、醋酸睾酮、睾酮 4-n-丁基环己基羧酸、庚酸睾酮、癸酸睾酮、癸酸睾酮、异癸酸睾酮、及其酯、衍生物、前药和异构体。

“睾酮”表示具有 IUPAC 名称的(17 β)-17-羟雄甾-4-烯-3-酮,和 Δ^4 -雄甾烯-17 β -醇-3-酮的化合物,以及它们的异构体。睾酮收录于 Merck 索引中,入藏号 9322,在第 12 版 1569 页(1996)。

“雌激素”和“雌性激素”表示天然或合成的任何物质,它们主要通过结合雌激素受体而发挥它们的生物或药物作用。例子包括,但不限于:17 β -雌二醇、17 α -雌二醇、雌三醇、雌酮、和植物雌激素。这些雌激素可以衍生或改性以形成,例如,共轭马雌激素、酯化雌激素、乙炔基雌二醇等。酯化雌激素的例子包括,但不限于:雌二醇-3,17-二乙酸酯、雌二醇-3-乙酸酯、雌二醇-17-乙酸酯、雌二醇-3,17-二戊酸酯、雌二醇-3-戊酸酯、雌二醇-17-戊酸酯。也包括选择性雌激素受体调节剂(SERMS),例如,雷洛昔芬,可从 Eli Lilly 以商品名 Evista[®]购得,等等。雌激素也可以以盐、(如雌激素硫酸钠)、异构体、或前药的形式存在。

也包括植物雌激素,它们是植物衍生的雌激素。异黄酮是一种主要植物雌激素形式和具有普通的二酚结构,它类似于潜在合成雌激素,如己烯雌酚和己雌酚的结构。人体中发现的主要异黄酮包括,但不限于,染料木黄酮、二联体玉米素(diadzein)、和牛尿酚。

“口服雌激素”表示适于口服给药剂型的任何雌激素。共轭马雌激素、酯化雌激素和微粒化雌二醇是口服雌激素的例子。市售口服雌激素产品包括从 Wyeth-Ayerst 实验室以商品名 Premarin® 购得的共轭马雌激素、从 Solvay 制药以商品名 Estratab® 购得的酯化雌激素、和从 Bristol Meyers Squibb 以商品名 Estrace® 购得的微粒化 17-β 雌二醇。

“孕酮”或“孕激素”表示任何天然或合成物质，它们主要通过结合孕激素受体而发挥它们的生物或药物作用。例子包括，但不限于：孕酮、甲羟孕酮乙酸酯、炔诺酮、和炔诺酮乙酸酯、及其酯、衍生物、前药、和异构体。已经向妇女给予孕激素以达到各种效果。非限制性例子包括在同时给予雌激素期间，提供子宫内膜安全，和提供有效避孕。尽管对于各个妇女，要求达到这样效果的孕激素量会变化，用于确定要达到所需目的或效果的孕激素合适量或有效量的方法，对本领域技术人员是公知的。

“性激素结合球蛋白”或“SHBG”，也称为性激素结合蛋白质(SHBP)和睾酮雌二醇结合球蛋白(TeBG)，表示与各种性激素有高亲和力的血清蛋白(见表 1；来自 Dunn 等，类固醇激素的输送：人体血浆中 21 种内源类固醇对睾酮-结合球蛋白和皮质类固醇-结合球蛋白两者的结合，临床内分泌和新陈代谢杂志，53 卷:58-67(1981))。具体性激素和 SHBG 的代表性结合亲和力常数(K 值)见下表 1。(摘自 Dunn 等, 1981)。

表 1

性激素	K(10 ⁶ 升/摩尔)
雄甾醇	1300
雄甾烯二醇	1500
雄甾烯二酮	29
雄甾酮	14
脱氢表雄酮	66
二氢睾酮	5500
雌二醇	680
雌三醇	4.3

雌酮	150
孕酮	8.8
17-羟孕酮	9.9
睾酮	1600

为了达到本发明目的, 超过约 1×10^6 升/摩尔的 SHBG 结合亲和力常数表示高亲和力结合。

已经描述和表征过 SHBG 的结构和可能的功能。参见, 例如, Rosner 等, 性激素结合球蛋白介导质膜处的类固醇激素信号传导, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 69 卷:481-5(1999); Petra, P. H. 血浆性类固醇结合蛋白质(SBP 或 SHBG)。对结构、分子生物学、和功能的最新进展的关键回顾, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 40 卷:735-53(1991)。已经使用各种方法测量血清 SHBG 的浓度, 包括硫酸铵沉淀、凝胶过滤、平衡透析、葡聚糖包被的炭、和放射免疫测定。参见, 例如, Khan 等; 用于人体睾酮-雌二醇-结合球蛋白的放射免疫测定, 《临床内分泌和新陈代谢杂志》, 54 卷:705-710(1982))。使用有效单克隆免疫-放射测定法《内分泌科学》, Calabassas Hills, CA), 发现在健康的绝经前妇女体内, 平均血清 SHBG 水平是 84nmole/升, 正常范围是 36-185nmole/升。已知在如下妇女体内血清 SHBG 水平升高: 以口服雌激素、含雌激素的口服避孕药、氯米芬、他莫昔芬、雷洛昔芬、苯妥英、和丙戊酸钠治疗的妇女以及妊娠的、甲状腺功能亢进的、患有慢性肝病的和 HIV 感染的妇女。参见, 例如, Bond 等, 临床观察中的性激素结合球蛋白, 《斯堪的那维亚妇产科学报》(*Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*), 66 卷:255-262(1987); Miller 等, 艾滋病消耗妇女的经皮睾酮给药: 探索研究, 《临床内分泌和新陈代谢杂志》, 83 卷:2717-2725(1998)。

“给药”和“给予”表示将药物送给主体的方式。可以通过本领域公知的各种路径完成给药, 如口服、和非口服方法。

“口服给药”可以通过吞咽、咀嚼或吸入包含药物的口服剂型而达到。“非口服给药”表示任何给药方法, 其中药物组合物不是以固体或液体口服剂型提供, 其中这样的固体或液体口服剂型通常用于基本在嘴和/

或口腔之后的胃肠道释放和/或输送药物。这样的固体剂型包括常规的片剂、胶囊、小胶囊 (caplet) 等, 它们在嘴中或在口腔中基本不释放药物。

认为在吞咽这些制剂期间, 许多口服剂型如溶液、悬浮液、乳液等, 和一些口服固体剂型会在嘴中或在口腔中释放一些药物。然而, 由于它们通过嘴、或口腔的时间非常短, 在嘴中或在口腔中, 药物从这些制剂的释放可认为是最小的或不充分的。因此, 设计成用于在嘴中释放药物的口腔贴剂、粘合剂膜、舌下含片、和锭剂是用于本发明的非口服组合物。

因此, 术语“非口服的”包括胃肠外的、局部的、吸入、植入、ocular、鼻腔、和阴道或直肠制剂和给药。此外, 不管植入的物理位置, 植入制剂包括在术语“非口服”中。

“胃肠外”给药可以通过以静脉内、动脉内、肌内、鞘内或皮下等方式注射药物组合物而达到。

“局部制剂”表示这样的组合物, 其中药物可以直接涂到皮肤表面上并从中释放出有效量的药物。局部制剂的例子包括, 但不限于, 软膏、乳膏、凝胶、经皮贴剂、喷雾剂、阴道环和糊剂。“经皮”表示给药的途径, 它通过皮肤表面传送药物, 其中将经皮组合物给到皮肤表面上。

经皮给药可以通过涂、抹、滚压、贴、倾注、压挤、摩擦等方式, 将经皮制剂给到皮肤表面上而实现。这些和其它给药方法在本领域是公知的。

“经皮输送系统”、“经皮贴剂”或简单的“贴剂”表示基质或液体容器类型的输送器件, 它用于在具体的应用时间内, 经皮输送确定剂量的物质。

根据本发明用于给予雄激素类固醇的经皮贴剂的一个例子是基质型贴剂, 它包括闭合背衬, 它对于雄激素类固醇是不可渗透的并确定贴剂的面或顶面, 和固体或半固体基质层, 它由激素, 聚合物压敏粘合剂载体和非必要的一种或多种皮肤渗透增强剂的均匀混合物组成。基质贴剂在经皮药物输送领域是已知的。粘合剂基质经皮贴剂的非限制性例子是在

美国专利 5,122,383 和 5,460,820 中描述或参考的那些,这两篇专利在此全文引入作为参考。

根据本发明用于给予雄激素类固醇的经皮贴剂的另一个例子是液体库系统(LRS)型贴剂,它包括雄激素,和载体赋形剂中的其它非必要的组分,如渗透增强剂。载体赋形剂包括具有所需粘度的流体,如凝胶或软膏,配制它们使局限于如下的库:含有不渗透背衬和接触皮肤的渗透膜的库,或在库内容物和皮肤之间提供弥散接触的膜粘合剂层压材料。应用时,除去可剥离衬里并将贴剂贴到皮肤表面上。LRS 贴剂在经皮药物输送领域是已知的。LRS 经皮贴剂的非限制性例子是在美国专利 4,849,224 和 4,983,395 中描述或参考的那些,这两篇专利在此全文引入作为参考。

“皮肤”,“皮肤表面”,“真皮”,“表皮”和相似的术语在此可互换使用,并不仅仅表示患者的包括表皮部分的体表,也表示可给予药物组合物的粘膜表面。粘膜表面的例子包括呼吸系统(包括鼻腔和肺)、口腔(嘴和面颊)、阴道、入口、唇的粘膜和直肠表面。在此术语“经皮”也包括“经粘膜”。

“共给药”和相似术语表示将多个物质给予一个个体的给药,同时给药或按顺序给药。因此,对于雌激素和雄激素,此术语包括妇女接受口服雌激素和非口服雄激素的任何状况。此术语并不表示雌激素和雄激素必须同时给予。而是,只要妇女接受口服雌激素,非口服雄激素的给药就在本发明对于“共给药”的定义范围内。应当理解不需要将雌激素和雄激素以单一产品提供或通过相同的途径进行“共给药”。

术语“制剂”和“组合物”在此可互换使用。术语“制药”和“药物”也互换使用以表示药物活性物质或组合物。这些专业术语在制药和医学领域是公知的。

“总血清水平”,“总血水平”和“内源性血清水平”表示雄激素或雌激素的总血清水平,包括所有的蛋白质结合和游离的雄激素或雌激素。某些蛋白质如白蛋白以低亲合力结合雄激素或雌激素使得这些性激素是功能性的(生物可利用的)(即产生它们已知的或希望的生物作用)。与此相反,一些蛋白质如 SHBG 以高亲合力结合雄激素或雌激素使它们变成非

功能性的。本领域技术人员知道如何测量和表征这些结合类型。参见，例如 Dunn 等。

因此，术语“总睾酮血清水平”表示如下：(1)游离睾酮；(2)弱结合到血清蛋白上的睾酮，如白蛋白结合的睾酮；和(3)牢固结合到高亲和力结合血清蛋白上的睾酮，如 SHBG 结合的睾酮。

术语“蛋白质结合的”包括所有类型的蛋白质结合物。

总血清睾酮可以通过已知测定技术，如放射免疫测定(RIA)进行测量。参见，例如由内分泌科技公司(Calabassas Hills, CA)使用的 RIA 方法。此方法基于 Furuyama 等出版的 RIA，用于血浆睾酮的放射免疫测定，类固醇 1970；16:415-428。采用此测定方法，由内分泌科技公司在健康的绝经前妇女中测量的总血清睾酮水平的正常范围报告为 14-54.3ng/dL(Miller 等，1998)。

“内源性游离睾酮水平”或“生理性游离睾酮水平”应当表示游离睾酮(FT)血清水平，它正常在这样的成年妇女中发现：她们没有睾酮缺乏和/或睾酮过量的症状，和/或雌激素/雄激素不平衡的症状。

“生物可利用的”，“血清生物可利用的”和相似术语表示没有结合到 SHBG 上的雄激素或雌激素。因此，“游离”(未结合的)雄激素或“弱结合到”(容易分裂)血清白蛋白上的雄激素被认为对组织是生物可利用的。由于白蛋白对于睾酮的高结合能力(不饱和度)，白蛋白结合的睾酮的血清浓度，一般，与游离睾酮的浓度成比例。比例因子相应于白蛋白-睾酮结合常数($3.6 \times 10^4 \text{ L/mole}$)和血清白蛋白浓度(以 mole/升 表示)的乘积。参见，Vermeulen 等，对血清中游离睾酮的简单预测方法的关键评价，临床内分泌和新陈代谢杂志，84 卷:3666-3672(1999)。由于血清白蛋白浓度保持在相对窄的范围内(如 4-5g/dL; 5.8×10^{-4} - $7.6 \times 10^{-4} \text{ mole/升}$)，此比例因子约为 22。由于此关系，生物可利用睾酮的浓度可大约为游离睾酮浓度的 23 倍，和总睾酮和 SHBG 的浓度无关。

通常采用硫酸铵沉淀方法测量生物可利用睾酮的浓度。参见，例如，Nankin 等，睾酮，LH，雌酮，雌二醇，和睾酮结合蛋白质的日间效价：男性体内 LH 和释放 LH 激素的急性效果，临床内分泌和新陈代谢杂志，41

卷:271-81(1975)。使用此方法,由内分泌科技公司在健康的绝经前妇女中测量的生物可利用睾酮水平的正常范围报告为 1.6-12.7ng/dL,或约 2-13ng/dL。

“游离的”,“未结合的”或相似术语表示未连接到任何蛋白质,如 SHBG 或白蛋白上的雄激素或雌激素。因此,认为未被蛋白质结合的雄激素或雌激素是“游离的”。

通过非限制性例子,术语如“游离睾酮”,“未结合睾酮”,“血清游离睾酮”表示血清中未被蛋白质结合的睾酮。可通过各种实验室方法,包括平衡透析、超滤、类似 RIA 方法测量血清游离睾酮水平,并从总睾酮,SHBG 和白蛋白的水平计算血清游离睾酮水平。参见,例如, Winters 等, 类似游离睾酮测定: 是否是在临床上对男性有用的结果, 临床化学, 44 卷:2178-2182(1998); 也参见, Vermeulen 等, (1999)。目前认为平衡透析方法提供最准确的结果。参见, Mathor 等, 在正常月经周期内的游离血浆睾酮水平, 《内分泌研究杂志》(J.Endocrinol Invest), 8 卷:437-41(1985)。使用此方法,由内分泌科技公司在健康的绝经前妇女中测量的总血清睾酮水平的正常范围报告为 1.3-6.8pg/mL,或约 2-7pg/mL。

“妇女”表示这样的女性,她们受益于以任何方式的雄激素或雌激素补充。在一个方面,女性可能由于年龄、卵巢切除术、或卵巢衰竭而绝经。在另一方面,女性可能接受口服雌激素以达到有益效果,如防止或抑制骨损失,以防止或抑制血液脂质的变化,否则该变化易使妇女患心血管疾病。在另一方面,女性会显现雄性激素和雌性激素的缺乏,或不平衡。在另一方面,女性可能接受口服雌激素以避免。

“改善健康”表示降低,改善或防止与雄激素类固醇缺乏有关症状的出现和/或强度。这样症状的例子包括,但不限于,性功能障碍,它可表现为性欲减退、对性刺激敏感性降低、唤起和达到性欲高潮能力的减退、生命力减退、情绪压抑、健康感觉减少、容易害羞、肌肉质量和功能的损失、不利的身体构成,即瘦肉对脂肪的质量比、阴毛稀少和脱落、泌尿生殖器萎缩、头发干燥和变脆、皮肤干燥、认知能力减退、眼睛干燥、

自身免疫现象, 及其结合。

可以通过本领域已知的各种设备确定这些症状出现和严重性的增加和减少, 以评价每个具体症状。例如, 妇女性功能可以使用自评估调查表评价, 如妇女性功能的 Brief 指数 (Taylor 等, 1994); 性功能的 Derogatis 访视, Derogatis, L., 性功能的 Derogatis 访视 (DISF/DISF-SR): 介绍性报告, *J. Sex. Marital Ther.* Winter 23 (4): 291-304 (1997); 和其它调查表, 如 Derogatis 等, 在临床试验上的人体性功能的心理评估测量, *Int. J. Impot. Res.*, 5 月 10 日增刊 2: S13-20 (1998); 以及通过生殖器官血流方法进行 (Laan, 1998)。通常使用双能 X-射线吸收测量术 (DEXA) 测量肌肉质量、身体构成和骨矿物质密度。可以通过 Beck 抑郁目录 (Beck 等, 1961), 通用心理健康指数 (Dupuy, 1984) 和许多神经认知功能试验确定情绪、健康和神经认知功能。眼睛干燥综合征可以通过如下方式评估: 眼泪功能试验, 如渗透压、体积、流量, Shirmer 试验, 通过使用人工眼泪制剂, 和通过主观调查表。参见, 例如, Mathers 等, 绝经期和眼泪功能: 催乳素和性激素对人眼泪产生的影响, 《角膜》卷 17: 353-8 (1998)。免疫功能可以通过如下方式评估: 通过循环自身抗体的效价、通过 CD4+ 和 CD8+ 淋巴细胞的计数、和通过特定自身免疫紊乱的症状学, 如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等。

“升高的”, 和 SHBG 水平一起使用时, 表示在指定妇女中测量的 SHBG 血清浓度, 该浓度值大于由临床实验室报告的健康绝经前妇女的平均值, 其中测量了 SHBG 水平。例如, 通过使用《内分泌科学》的免疫放射测定方法获得的数值, 其中使用他们的免疫放射测定的该数值大于 84nmole/升可以认为是升高。“显著升高的”SHBG 水平表示指定妇女的 SHBG 血清浓度大大高于由临床实验室报告的健康绝经前妇女中测量的 SHBG 水平的正常范围的上限值。例如, 通过使用《内分泌科学》的免疫放射测定方法获得的数值如果大于 185nmole/升可以认为是显著升高。考虑到在不同临床参考实验中用于测量 SHBG 的不同方法, 和由他们报告的平均值和正常范围的相应变化, 上述对于升高和显著升高 SHBG 值的定义适用于具有适当确定的正常范围的任何有效方法。

“有效量”表示足够达到它的所需目的或效果的物质量。各种生物因素可影响输送的物质进行它的所需任务的能力。因此，“有效量”可依赖于这样的生物因素。通过非限制性实施例，和 SHBG 血清水平为 100nmole/L 的妇女相比，SHBG 血清水平为 225nmole/L 或大于 300nmole/L 的妇女可能需要更大的睾酮剂量以达到所需效果。因此，尽管在这些妇女中睾酮剂量可能变化，只要它达到了它的所需效果，每个剂量都可认为是“有效量”。“有效量”的确定对本领域技术人员是已知的。

在雄激素和雌激素给药的情况下，可以采用许多评价方法用于确定所需效果的实现，这些方法在本领域是公知的。这样的评价方法可以由医师，或其它合格医务人员进行，和可包括体检，验血等来进行。

“治疗效果”表示达到一定程度的期望的效果。在如本发明申请给出的雄激素和雌激素补充的情况下，许多期望的效果称为“改善健康”。在一个方面，可以通过输送能够达到期望的效果的“有效量”的物质而使治疗效果达到选择的程度。尽管可以由医师或其它合格医务人员，使用本领域已知的评价方法来确定治疗效果的实现情况，认为个体差异和对治疗的反应可使治疗效果影响主观决定。

在此，浓度，数量，溶解性，和其它数字数据可以一定范围的格式出现。应该理解这样的范围格式仅仅是出于方便和简洁的需要，应当将其灵活地解释成不仅仅包括由范围上下限所明确给出的数值，也包括在此范围中的所有单个数值或包括在其中的更小范围，如每个数值和更小范围明确给出一样。

例如，应当将 0.5-15pg/ml 的浓度范围解释成不仅仅包括明确给出的浓度界限值 0.5pg/ml 和 15pg/ml，也包括在此范围内的单个浓度，如 0.5pg/ml、0.7pg/ml、1.0pg/ml、5.2pg/ml、11.6pg/ml、14.2pg/ml，和更小范围如 0.5-2.5pg/ml、4.8-7.2pg/ml、6-14.9pg/ml 等。不管描述的范围或特征的宽度，此解释都应当适用。

B. 本发明

近来的研究显示雄激素，特别是睾酮，实质上有益于妇女的健康和幸福。Ebert 等，美国专利 5,460,820，在一个方面，教导了通过贴剂输送

系统经皮给予睾酮的组合物和方法。通过从睾酮基质，经皮给予约 50-500mcg/天的睾酮，这些组合物和方法保持总睾酮血清水平在约 15-80ng/dL 的“生理范围”。由于首过代谢作用是旁路 (bypass)，和口服途径相比，认为雄激素的非口服输送对肝脏较安全并提供更持久的输送。另一方面，雌激素的口服输送可以改进血清脂质的情况。然而，已经发现，对于 SHBG 水平升高或显著升高的妇女，如接受口服雌激素的那些女性的上述总睾酮血清水平可能不是治疗有效性睾酮水平的准确指示。

已知睾酮对 SHBG 的结合降低了睾酮对雄激素敏感性组织，如表达雄激素受体的组织的供给。也已知这样的结合在男性和女性体内都降低了睾酮的代谢清除速率。参见，例如，Vermeulen 等，雄激素的代谢清除速率和互换及游离雄激素成分的影响，临床内分泌和新陈代谢杂志，48 卷:320-326(1979)；Longcope 等，绝经前妇女的游离雌二醇，游离睾酮，和性激素结合球蛋白，临床内分泌和新陈代谢杂志，64 卷:513-518(1987)。由于 SHBG 水平对睾酮结合和清除的影响，通过将雄激素给予指定个体而达到的总，游离和生物可利用雄激素的血清水平将依赖于该个体的 SHBG 水平。然而，SHBG 水平对达到的雄激素血清水平的影响不能从目前的知识精确地预测并需要实验数据。

为提供这样的数据，对三组手术绝经的妇女进行药物动力学研究，将睾酮经皮基质贴剂以 300mcg/天的剂量给予这些妇女，每周两次，共 7 天。第一组已经接受无雌激素替代治疗 (ERT) 至少一个月，第二组接受剂量为 0.1mg/天的经皮雌二醇 (E2)，第三组接受剂量为 1.25mg/天的口服共轭马雌激素 (CEE)。在应用贴剂之前获得的 SHBG 水平的测量，和在第二个 3.5 天贴剂应用周期之前和期间获得的总的和游离睾酮水平的测量，按《内分泌科学》进行。参加临床研究的三组手术绝经妇女的所得激素数据(平均值±SEM)见下表 2。

应当注意，使用《内分泌科学》测定方法，SHBG 水平的正常范围是 36-185nmol/L。此外，总睾酮和游离睾酮水平的变化量代表在 3.5 天贴剂应用期间从基线水平变化的时均变化量。

表 2

激素(单位)	无 ERT n=19	经皮 E2(0.1mg/ 天)n=12	口服 CEE(1.25mg/ 天)n=13
SHBG (nmol/L)	85.6±9.6	90.8±12.9	226.3±13.5
总 T 变化量(ng/dl)	57.2±4.4	53.6±7.2	70.8±9.6
游离 T 变化量(pg/mL)	4.60±0.40	4.20±0.70	2.56±0.30

上表中:

E2 是雌二醇

T 是睾酮

CEE 是共轭马雌激素

如表 2 所示,口服雌激素组的平均 SHBG 水平大约是其它组数值的 2.5 倍,并超过正常范围的上限。经皮雌激素组的 SHBG 水平和没接受雌激素替代治疗(ERT)妇女的情况具有可比性。和其它两组相比,口服雌激素组在贴剂应用期间总血清睾酮水平的平均增加量,即从基线的时均变化大约大 30%。

与此相反,口服雌激素组游离血清睾酮水平的平均增加量大约比其它两个组低 40%。这些发现表示通过降低睾酮的清除,升高的 SHBG 水平导致在经皮睾酮给药期间获得的睾酮总血清水平的增加。然而,尽管总血清水平升高,游离血清睾酮水平,和通过推理,生物可利用血清睾酮水平被升高的 SHBG 水平降低,可能是由于 SHBG 对睾酮的结合增加。这些发现是新的和意料之外的并不能从较早的研究预测出来。

作为 SHBG 对睾酮水平的新颖影响的进一步说明,分别在图 1 和 2 中将总血清睾酮和游离血清睾酮的单个增量对单个 SHBG 水平作图,这些增量是在对接受经皮或口服雌激素的手术绝经妇女给予 300mcg/天的经皮睾酮治疗期间获得的。如在对数比例上所表示的那样,总血清睾酮增量随 SHBG 水平增加而变大,而游离血清睾酮增量随 SHBG 水平增加而变小。

为进一步说明升高的 SHBG 水平对睾酮非口服给药的新颖和不可预料的影响,下表 3 提供了需要达到指定游离睾酮(FT)增加量的睾酮输送速率的预测值,该预测值是使用图 2 中给出的幂律回归方程,作为 SHBG 水

平的函数给出的。如表 3 所示, 当 SHBG 水平增加时, 达到 FT 指定增加量(变化量)的必须输送速率显著增加。例如, 对于 SHBG 水平为 700nmol/升的患者, 达到 15pg/mL 增加量所需的输送速率预测为 2484mcg/天, 该值比现有技术教导的值显著增大。

表 3

SHBG (nmol/L)	50	84	100	200	400	600	700
FT 变化 (pg/mL)	预测的输送速率 (mcg/天)						
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

对于以上给出的输送速率, 相应于游离睾酮水平的所需变化量和给定的 SHBG 水平的总睾酮水平的变化量(ng/dL), 可以使用图 1 中给出的幂律回归方程预测。下表 4 提供这样预测值的说明。如下表 4 所示, 当 SHBG 水平增加时, 相应于游离睾酮水平给定变化的总睾酮水平变化显著增加。例如, 对于 SHBG 水平为 700nmol/升的患者, 相应于游离睾酮变化量为 15pg/mL 的情况(即 2484mcg/天的输送速率), 总睾酮的增加预测值为 820ng/dL。

表 4

SHBG (nmol/L)	50	84	100	200	400	600	700
FT 变化 (pg/mL)	预测的总睾酮变化 (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

应当认为在将表 2, 3 和 4 的发现和预测外推到真实患者时, 人们必须将患者的基线睾酮水平(即治疗前的总或游离睾酮水平)加到从治疗所

希望的睾酮水平变化量上。对于基线水平异常的个体，通过治疗达到的最终激素水平会接近变化量自身。

上述发现和预测表示对口服雌激素妇女，或 SHBG 水平升高妇女的雄激素给药一般会产生游离和/或生物可利用的睾酮水平显著低于这样一些妇女的水平：她们接受非口服雌激素治疗或具有较低或正常的 SHBG 水平。此外，接受口服雌激素治疗的妇女，或 SHBG 水平升高的妇女一般会要求这样的剂量，该剂量超过先前考虑对于 SHBG 水平正常妇女而言是最佳的剂量。而且，这样剂量的给药会产生一般认为正常范围以上的总血清睾酮水平。应当注意到对于某些治疗用途，如雄激素的短期应用，所需的游离和/或生物可利用睾酮治疗水平也可能大于相应的正常生理范围。因此，在妇女 SHBG 水平升高的情况下，本发明提供用于给予雄激素类固醇以改善妇女健康的方法，组合物和试剂盒。

C. 各种方面

在一个方面，本发明提供用于将性激素，如雄激素和雌激素给予妇女的方法和试剂盒。在另一个方面，本发明提供用于将雄激素类固醇非口服给予 SHBG 水平升高妇女的方法和试剂盒，以缓解由于雄性激素缺乏的症状。在另一方面，本发明提供用于将雄激素类固醇非口服给予接受口服雌激素补充妇女的方法和试剂盒。在另一方面，本发明提供用于共给予口服给予的雌激素，和非口服给予的雄激素类固醇的方法和试剂盒。已经发现用于给予雌激素和/或雄激素类固醇的这些方法和试剂盒可用于改善健康，性功能和幸福。

在本发明的一个方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 0.5-约 30pg/ml 的游离睾酮血清水平。在本发明的另一个方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 1-约 15pg/ml 的游离睾酮血清水平。在本发明的另一个方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 1.3-约 6.8pg/ml，或约 2-约 7pg/ml 的游离睾酮血清水平。在本发明的另一个方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 3-约 10pg/ml 的游离睾酮血清水平。

在本发明的一个方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 1-约 70ng/dl 的生物可利用睾酮血清水平。在本发明的另一个方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 2-约 35ng/dl 的生物可利用睾酮血清水平。在本发明的一个方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 2-约 13ng/dl 的生物可利用睾酮血清水平。

在本发明的一个方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 15-约 1000ng/dl 的总睾酮血清水平。在本发明的另一个方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 85-约 1000ng/dl 的总睾酮血清水平。在本发明的另一个方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 100-约 1000ng/dl 的总睾酮血清水平。

在本发明的一个方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于至少约 50mcg/天的睾酮剂量。在另一方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 75-约 3000mcg/天的睾酮剂量。在另一方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 600-约 3000mcg/天的睾酮剂量。在另一方面，雄激素可以以足够达到治疗效果的剂量给予，该治疗效果等效于约 700-约 3000mcg/天的睾酮剂量。

输送雄激素制剂的非口服途径之一是局部给药。局部制剂可包括皮肤渗透增强剂以增强雄激素的皮肤通量水平。可以使用的皮肤渗透增强剂的非限制性例子描述和参考在美国专利 5,122,383 和 5,153,997 中，将它们涉及皮肤渗透增强剂的公开内容引入作为参考。此外，渗透增强剂的索引由 David W. Osborne 和 Jill J. Henke 公开在他们的名为技术文献中采用的皮肤渗透增强剂的互联网公开物中，此公开物可在以下全球网址中找到：pharmtech.com/technical/osborne/osborne.htm，在此将其引入作为参考。可以将有效量的增强剂引入到可药用载体中。基于所需输送制剂的类型的各种载体是合适的。通过非限制性例子，当需要粘合剂基质经皮贴剂时，载体可以是粘合剂。在另一方面，当需要液体库

系统(LRS)贴剂时,载体可以是凝胶、乳膏、软膏、洗液、或其它本领域已知的合适制剂。

用于雄激素类固醇经皮输送的经皮贴剂可以由经皮药物输送器件领域使用的常规技术制造。例如,可以将雄激素,载体和增强剂以所需比例混合以形成均匀混合物并将其引入到经皮器件中。用于制备各种类型经皮器件,如粘合剂基质贴剂和液体库系统(LRS)贴剂的各种技术在本领域是已知的。

除经皮睾酮贴剂以外,用于输送雄激素的其它非口服系统包括,但不限于:睾酮酯的肌肉注射、熔融睾酮的皮下植入、和睾酮、甲睾酮以及其它雄激素的局部制剂。用于那些非口服应用的器件和方法在本领域是公知的。

补充性激素,如雌激素和雄激素的需求应当由医师或其它健康保健专业人员根据监测性激素缺乏的信号和症状,或根据响应于激素治疗的药理干预条件的需要来确定。不是每个女性会呈现相同的症状并且性激素水平甚至可能会在生理可接受的范围之内,但根据其它因素,例如,增加的 SHBG,性激素补充仍然可能是合适的。

雄激素,包括睾酮亚功能水平的症状可包括,但不限于:性功能障碍,它可表现为性欲减退、对性刺激敏感性降低、唤起和达到性欲高潮能力的减退、生命力减退、情绪压抑、健康感觉减少、容易害羞、肌肉质量和功能的损失、不利的身体构成,即瘦肉对脂肪的质量比、阴毛稀少和脱落、泌尿生殖器萎缩、头发干燥和变脆、皮肤干燥、认知能力减退、眼睛干燥、自身免疫现象,及其结合。

由于它可降低雌激素使用时发生的乳房触痛,接受口服雌激素的妇女也可以得益于雄激素治疗。由于已知的抗乳房组织增生效果,雄激素也可以降低与雌激素使用有关的乳癌的过度危险。因此非常需要的是,如果不是强迫的,对于女性患者的睾酮补充应基于医师的诊断,该医师规定应用的方式,剂量和治疗周期。

当与雄激素类固醇共给药时,雌激素,如共轭马雌激素可以按约0.2-3.0mg/天的剂量范围口服给予。可以根据妇女个人的需要和给予的

雌激素的潜能调节剂量。口服雌激素的剂量可以是每日一次剂量或以两次或多次较小的剂量给予。理想地,对于有血管舒缩症状的妇女,使用最小有效剂量以控制血管舒缩不稳定性。可以对没有血管舒缩症状的妇女使用更小的剂量,但会使其它健康受益,如心血管和骨受益。在使用口服避孕药的情况下,在临床上乙炔基雌二醇典型地采取 21 天给药,7 天安慰剂的周期性疗法。

在一个方面,本发明提供用于给予与雄激素和雌激素一起的孕激素的方法和试剂盒。已知给予妇女孕激素是为了防止子宫内膜增生。孕激素也是许多口服避孕制剂的必要活性组分。根据本发明的一个方面,根据个体需要孕激素可以通过本领域已知的任何方法给予。对于每个妇女,达到所需目的的孕激素量可能变化。用于确定孕激素有效量,即足够达到所需治疗效果的量的方法,对于本领域技术人员是公知的。

根据上述剂量和实验室试验,本领域技术人员可以容易地确定给予多少量的特定雄激素类固醇或睾酮衍生物,以达到所需的雄激素类固醇血清水平,该水平可以使用多于一种雄激素类固醇,或睾酮形式而达到。重要的是雄激素类固醇或睾酮衍生物的剂量足够使妇女接受者受益,而不给予太大的剂量。给予合适的剂量水平以获得最佳危险/益处比对本领域技术人员是已知的。

在包含于以下实验例中的实施方案中,以雌激素替代治疗(ERT)或作为口服避孕药的妇女给予约 50-3000mcg/天剂量的雄激素类固醇。在此范围内的剂量通常足够获得治疗效应。然而,对于具体妇女的最合适剂量可以由经验确定(如通过改变输送剂量和评估对性冲动、性功能、情绪、健康的一般感觉等的效果)。因此,由于激素敏感性的正常变化,真实剂量不如对于具体患者获得所需的生理效应来得重要,该效应可相应于约 15-约 400ng/dl 的总睾酮血清水平,或约 0.5-约 15pg/mL 的游离睾酮血清水平。

以下实施例仅用于说明在此公开的本发明的各个方面,并不以任何方式限制本发明要求的范围。被本领域技术人员认为是等效的本发明其它方面也在本发明的范围内。

实施例 1

对年龄在 20-55 岁之间的手术绝经妇女，按如下方式给予口服雌激素和经皮睾酮。由共轭马雌激素 (Premarin® 片剂) 组成的雌激素每日剂量为 0.625-2.5mg。通过基质型经皮贴剂给予经皮睾酮，将它每周两次应用于腹部，输送速率为 300mcg/天。共给药的持续时间是 12 周。在 12 周之后，与仅给予共轭马雌激素者相比，此疗法改善了性功能、情绪和健康。

由《内分泌科学》(Calabassas Hills, CA) 测量的此疗法的血清激素水平在如下范围：总睾酮 (15.5-254.3ng/dL)，游离睾酮 (1.7-33.7pg/mL)，生物可利用睾酮 (2.3-71ng/dL)，雌二醇 (5-280pg/mL)，和雌酮 (8-410pg/mL)。性激素结合球蛋白的水平是 62.7-563nmol/L，根据以上关于“升高的”和“显著升高的”定义，其中 92% 是升高的，48% 是显著升高的。值得注意的是 73% 接受口服雌激素和经皮睾酮疗法的妇女达到了超过 80ng/dL 的总睾酮水平，80ng/dL 在本领域一般被认为是正常范围的上限。与此相反，78% 妇女的游离睾酮水平低于 6.8pg/mL (《内分泌科学》的正常范围的上限)，和 97% 妇女的游离睾酮水平低于 15pg/mL，这是在此希望的治疗可接受的范围之内。相似地，68% 妇女的生物可利用睾酮水平低于 12.7ng/dL (《内分泌科学》的正常范围的上限)，97% 妇女的生物可利用睾酮水平低于 35ng/dL，这是在此希望的治疗可接受的范围之内。

实施例 2

根据以下疗法，将雄激素化合物和雌激素化合物的结合物给予自然绝经的妇女：

雄激素：在合适载体赋形剂，如乳膏或软膏中睾酮的局部给药，如需要它可非必要地包含渗透增强剂以达到所需的睾酮血清水平。雄激素乳膏可包含十六烷基酯、十六烷基醇、白蜡、单硬脂酸甘油酯、单硬脂酸丙二醇酯、硬脂酸甲酯、苜醇、十二烷基硫酸钠、甘油和矿物油。每克乳膏包含约 400mcg 的睾酮。在就寝时间，将约 1 克乳膏涂到皮肤或腹部上。达到的游离睾酮血清浓度可在 0.5-15pg/ml 范围内，和达到的总睾酮可在 30-250ng/dL 范围内。

为控制给予的睾酮量，可以采用计量加药器件。可以根据症状缓解，如恢复的性冲动，或达到所需的游离睾酮血清浓度进行剂量调节。症状缓解的范围可在 1-20pg/mL 的游离血清睾酮之内变化。

雌激素化合物：口服共轭马雌激素片剂可以按 0.625mg/天的开始剂量给予。必要时，可以将剂量加大到 1.25mg/天以更好地控制症状，或当血管舒缩症状平息时，将剂量减少到 0.3mg/天以保持骨和血清脂质益处。

对于具有完整子宫的妇女，重要的是在血清中存在足够量的孕酮以避免子宫内膜增生，该增生可来源于无对抗的雌激素替代疗法。

患者可在给药的最先 6 周感觉到结合激素疗法的益处，但会发生不同的效应。典型地，在慢性基础上给予激素以达到保健效果。

实施例 3

可以将雄激素化合物和雌激素化合物给予绝经后的妇女以减轻与脆弱相关的征兆和症状，如骨和肌肉质量和功能的损失，认知能力降低和能量减少。

雄激素：在每月基础上肌肉注射 150mg 庚酸睾酮。可以在芝麻油中，将庚酸睾酮配制成每 mL 包含 200mg。为提供 150mg 庚酸睾酮，注射剂量是 0.75mL。

雌激素：以 0.3-3.0mg/天的范围给予口服雌激素。

只要主治医师认为治疗益处是需要的和合适的就可以给药。

实施例 4

可以将雄激素化合物和雌激素化合物给予具有卵巢早衰的妇女，如在 40 岁之前卵巢功能丧失的妇女。

雄激素：可以通过面颊途径以 1mg/天的剂量给予甲睾酮以达到性功能的改善，它等效于由血清水平为约 50-300ng/dL 的睾酮所产生的改善。面颊片剂可以是由药物层和生物粘合剂层(每层都是 50mg)组成的双层片剂。药物层(按重量百分比)的组成可以是：2%甲睾酮、0.75%硬脂酸镁、0.1%FD&C 黄#6、24%Klucel HXF、和 73.15%甘露醇。生物粘合剂层(按重量百分比)的组成可以是：69.25%聚环氧乙烷、30%卡波姆 934P、和 0.75%硬脂酸镁。将片剂的粘合剂面贴到上颌牙龈上和将片剂的药物面向其上

的颊粘膜。当片剂随时间溶解时，药物经粘膜被吸收。片剂可在每日早餐后应用。

雌激素：Estrace[®]，Bristol Meyers Squibb Co.，以片剂型式的口服微粒化雌二醇产品，可以按 2mg/天的剂量给予以减轻绝经症状和防止骨损失。

此外，孕激素，如甲羟孕酮醋酸酯，可以按 5mg/天的剂量口服给予至少每月十天以诱导子宫内膜剥离。

尽管实施例主要涉及基于此类物质的需要而输送雄激素类固醇以提供所需的补充，给药也可以和雌激素制剂的口服给药同时进行。

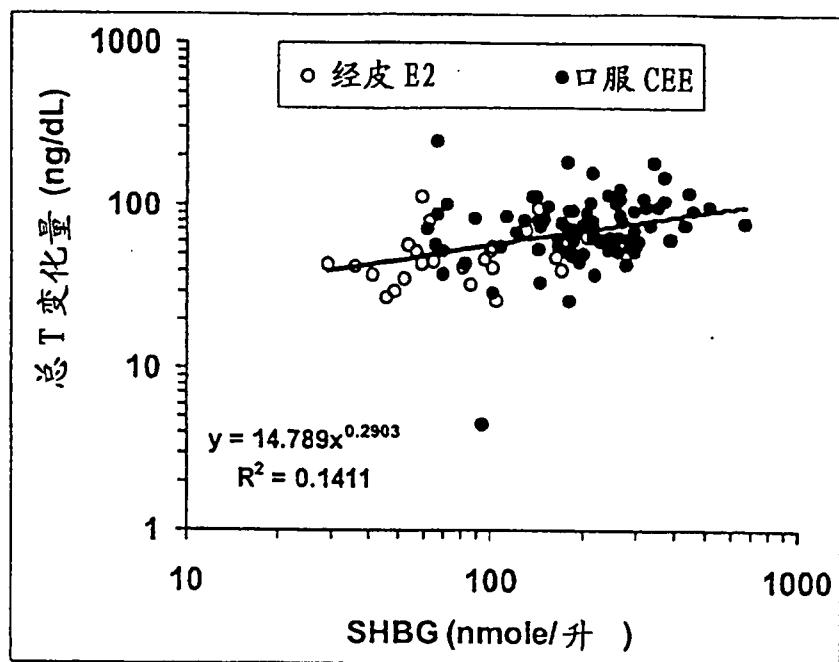


图 1

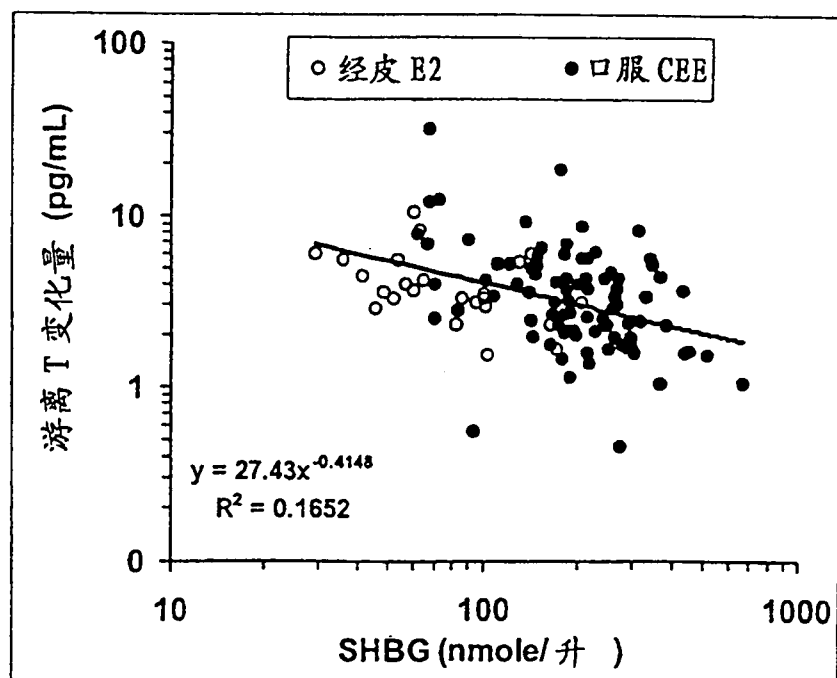


图 2