



## (19) 대한민국특허청(KR)

### (12) 공개특허공보(A)

#### (51) . Int. Cl.

*A61K 31/568* (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0063609

*A61K 31/565* (2006.01)

(43) 공개일자 2007년06월19일

*A61P 5/24* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7012765(분할)

(22) 출원일자 2007년06월07일

심사청구일자 2007년06월07일

번역문 제출일자 2007년06월07일

(62) 원출원 특허10-2001-7015926

원출원일자 : 2001년12월11일

심사청구일자 2005년06월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2000/015834

(87) 국제공개번호 WO 2000/76522

국제출원일자 2000년06월09일

국제공개일자 2000년12월21일

(30) 우선권주장 60/138,851 1999년06월11일 미국(US)

60/138,854 1999년06월11일 미국(US)

60/139,323 1999년06월11일 미국(US)

(71) 출원인 와트슨 팔마큐티컬스, 인코포레이티드  
미국, 캘리포니아 91718-1900, 코로나, 우편사서함 1900, 보니 서클 311

(72) 발명자 로자리오-잔센, 테레사  
미국, 오하이오 45140, 러브랜드, 리틀 리버 레인 6773  
마제르, 노르만 에이.  
미국, 유타 84124, 솔트 레이크 시티, 사우스 헌터스 럿지 서클4641

(74) 대리인 강명구  
강석용

전체 청구항 수 : 총 27 항

#### (54) 여성에 비-경구 안드로겐형 스테로이드의 투여

#### (57) 요약

본 발명은 성호르몬 결합글로불린(SHBG) 수준이 상승된 여성 또는 경구 에스트로겐 보충물질을 복용하는 여성에서 안드로겐형 스테로이드의 효과량을 비-경구 투여하여 건강을 증진하는 조성물, 방법 및 키트를 제공한다. 또한, 본 발명은 에스트로겐 보충이 필요한 여성에게 경구 투여되는 에스트로겐의 효과량 및 비-경구 투여되는 안드로겐형 스테로이드를 공동투여하기 위한 조성물, 방법 및 키트를 제공한다. 도1은 경피 에스트라디올 또는 경구 공액된 말 에스트로겐을 부수적으로 복용한 환자에 경피 테스토스테론 패치(300 $\mu$ g/day 전달)의 도포동안 전체 테스토스테론 수준 대 SHBG 기저 수준의 변화를 도시한다. 도2는 경피 에스트라디올 또는 경구 공액된 말 에스트로겐을 부수적으로 복용한 환자에 경피 테스토스테론 패치(300 $\mu$ g/day 전달)의 도포동안 자유 테스토스테론 수준 대 SHBG 기저 수준의 변화를 도시한다.

**대표도**

도 1

**특허청구의 범위****청구항 1.**

테스토스테론을 활성 성분으로 하고, 성호르몬 결합 단백질(SHBG) 수준이 상승된 또는 SHBG 수준이 실질적으로 상승된 여성의 건강 증진을 위한 약물 조성물에 있어서,

상승된 SHBG 수준에서 치료요법적 효과를 제공할 수 있도록 충분한 양의 테스토스테론을 여성에게 비-경구로 투여하며,

여성의 건강 증진은 성욕, 성기 자극, 오르가즘을 느끼는 능력, 성생활에 즐거움 및 성생활 빈도 등 중에서 선택된 특징의 복원, 강화 또는 개선이 있다는 것을 의미하는 약물 조성물.

**청구항 2.**

제 1 항에 있어서, 여성은 SHBG 수준이 실질적으로 상승된 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

**청구항 3.**

제 1 항에 있어서, 비-경구 투여는 국소, 경피 또는 이의 복합 수단이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

**청구항 4.**

제 1 항에 있어서, 비-경구 투여는 연고, 크림, 젤, 경피 패취, 스프레이, 질내 링, 페이스트(paste)로 구성된 군에서 선택된 약형이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

**청구항 5.**

제 4 항에 있어서, 약형은 경피 패취인 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

**청구항 6.**

제 5 항에 있어서, 경피 패취는 매트릭스 패취인 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

**청구항 7.**

제 4 항에 있어서, 약형은 젤인 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

**청구항 8.**

제 4 항에 있어서, 약형은 스프레이인 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 9.

제 1 항에 있어서, 투여되는 테스토스테론의 양은 일일  $50\mu\text{g}$  내지  $500\mu\text{g}$ 이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 10.

제 1 항에 있어서, 투여되는 테스토스테론의 양은 혈청의 총 테스토스테론 수준이 약  $15\text{ng/dL}$  내지  $1000\text{ng/dL}$ 에 상응하는 치료효과를 수득하는데 필요한 양이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 11.

제 10 항에 있어서, 투여되는 테스토스테론의 양은 혈청의 총(total) 테스토스테론 수준이 약  $85\text{ng/dL}$  내지  $1000\text{ng/dL}$ 에 상응하는 치료효과를 수득하는데 필요한 양이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 12.

제 1 항에 있어서, 투여되는 테스토스테론의 양은 혈청의 자유(free) 테스토스테론 수준이 약  $2\text{pg/mL}$  내지  $7\text{pg/mL}$ 에 상응하는 치료효과를 수득하는데 필요한 양이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 13.

제 1 항에 있어서, 투여되는 테스토스테론의 양은 혈청의 생체이용가능한 테스토스테론 수준이 약  $15\text{ng/dL}$  내지  $1000\text{ng/dL}$ 에 상응하는 치료효과를 수득하는데 필요한 양이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 14.

제 1 항에 있어서, 투여되는 테스토스테론의 양은 혈청의 총(total) 테스토스테론 수준이 약  $15\text{ng/dL}$  내지  $1000\text{ng/dL}$ 에 상응하고, 자유(free) 테스토스테론 수준이 약  $2\text{pg/mL}$  내지  $7\text{pg/mL}$ 에 상응하는 치료효과를 수득하는데 필요한 양이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 15.

제 1 항에 있어서, 투여되는 테스토스테론의 양은 혈청의 총(total) 테스토스테론 수준이 약  $15\text{ng/dL}$  내지  $1000\text{ng/dL}$ 에 상응하고, 혈청의 생체이용가능한 테스토스테론 수준이 약  $2\text{ng/dL}$  내지  $13\text{ng/dL}$ 에 상응하는 치료효과를 수득하는데 필요한 양이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 16.

제 1 항에 있어서, 투여되는 테스토스테론의 양은 자유(free) 테스토스테론 수준이 약  $2\text{pg/mL}$  내지  $7\text{pg/mL}$ 에 상응하며, 혈청의 생체이용가능한 테스토스테론 수준이 약  $2\text{ng/dL}$  내지  $35\text{ng/dL}$ 에 상응하는 치료효과를 수득하는데 필요한 양이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 17.

제 1 항에 있어서, 여성은 수술로 인한 폐경기 여성인 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 18.

제 1 항에 있어서, 여성은 자연적 폐경기 여성인 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 19.

제 1 항에 있어서, 건강 개선은 성욕의 복원, 강화 또는 개선을 의미하는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 20.

제 1 항에 있어서, 여성은 경구 에스트로겐 보충제를 복용하고 있는 상태인 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 21.

테스토스테론을 활성 성분으로 하고, 성호르몬 결합 단백질(SHBG) 수준이 상승된 또는 SHBG 수준이 실질적으로 상승된 여성의 건강 증진을 위한 약물 조성물에 있어서,

상승된 SHBG 수준에서 치료요법적 효과를 제공할 수 있도록 충분한 양의 테스토스테론을 여성에게 비-경구로 투여하며, 여성의 건강 증진은 성욕의 복원, 강화 또는 개선이 있다는 것을 의미하는 약물 조성물.

### 청구항 22.

제 21 항에 있어서, 비-경구 투여는 경피 패취로 된 약형이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 23.

제 22 항에 있어서, 경피 패취는 매트릭스 패취인 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 24.

제 21 항에 있어서, 비-경구 투여는 젤로 구성된 약형이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

### 청구항 25.

제 21 항에 있어서, 비-경구 투여는 스프레이로 구성된 약형이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

## 청구항 26.

제 21 항에 있어서, 투여되는 테스토스테론의 양은 자유(free) 테스토스테론 수준이 약 2pg/mL 내지 7pg/mL에 상응하는 치료효과를 수득하는데 필요한 양이 되는 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

## 청구항 27.

제 21 항에 있어서, 여성은 경구 에스트로겐 보충제를 복용하고 있는 상태인 것을 특징으로 하는 약물 조성물.

명세서

### 발명의 상세한 설명

#### 발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

#### 관련된 출원

\*본원은 미국 분할특허출원: 60/138,851, 60/138,854, 60/139,323에 우선권을 주장하는데, 이들은 June 11, 1999에 출원되었다. 이들 각각은 여기에 참고문헌으로 한다.

본 발명은 여성에 대한 안드로겐형 투여에 관한다. 따라서, 본 발명은 약리학 및 의학 분야에 속한다.

#### 배경기술

여성에서 안드로겐형의 작용 수준은 성적 건강, 활동, 만족감을 증진하고, 근육 부피와 기능을 최대화시키고, 뼈 손실을 저해하는 것으로 알려져 있다. 또한, 안드로겐형의 작용 수준은 심혈관 동맥의 건강을 증진하고, 유방 압통을 감소시키고, 혈관운동신경 불안정성을 감소시키고, 면역기능을 조절하고, 특정 인식 활동을 향상시키고, 비뇨 생식기의 건강을 증진시키고, 에스트로겐 보충과 관련된 부작용을 감소시키고, 직접적인 신경보호 효과를 제공할 수 있다.

여성에서 안드로겐형(예, 테스토스테론)의 작용 수준 달성을 성호르몬 결합글로불린(SHBG)의 혈청 농도의 영향을 받을 수 있다. SHBG는 혈액에서 테스토스테론과 에스트라디올과 같은 성호르몬에 결합하고 간에 의해 생산되는 단백질이다. SHBG-결합된 성호르몬은 일반적으로 "비-기능성"이다, 다시 말하면 표적 조직의 성호르몬 수용체에서 생물학적 작용을 발휘하지 못하고 및/또는 혈액에서 제거된다.

경구 안드로겐형을 사용하면, SHBG의 혈청 수준이 상승한다. SHBG 수준은 다양한 질환(예, 갑상선기능항진증과 임신)에서, 다른 특정 약물(예, 항-경련제)에 의해 상승한다. 상승된 SHBG 수준은 안드로겐형 수준을 변화시키고, 따라서 작용 수준을 달성하기 위한 약물이 필요하다.

본 발명은 상승된 SHBG 수준을 갖는 여성에서 안드로겐형 스테로이드의 작용 수준을 달성함으로써 이들의 건강을 증진시키는 방법, 조성물 및 키트를 제공한다.

#### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

#### 본 발명의 요약

따라서, 본 발명은 성호르몬 결합글로불린(SHBG)의 수준이 실질적으로 상승한 여성에서 건강을 증진시키기 위한 방법 및 키트를 제공한다. 따라서, 본 발명은 경구로 에스트로겐을 복용하는 여성에서 건강을 증진시키기 위한 방법 및 키트를 제공한다.

한 측면에서, 이런 방법에는 상승된 또는 실제적으로 상승된 SHBG 수준의 존재하에 치료요법적 효과를 제공할 만큼의 충분한 양으로 안드로겐형 스테로이드를 비-경구 투여하는 것이 포함된다. 다른 측면에서, 이런 방법에는 경구 에스트로겐 투여물질의 존재하에 치료요법적 효과를 제공할 만큼의 충분한 양으로 안드로겐형 스테로이드를 비-경구 투여하는 것이 포함된다. 또 다른 측면에서, 이런 방법에는 효과량의 경구투여 에스트로겐 및 경구 에스트로겐 투여물질의 존재하에 치료요법적 효과를 제공할 만큼의 충분한 함량의 비-경구투여 안드로겐형 스테로이드를 공동-투여하는 것이 포함된다.

본원에 활용할 수 있는 특이적인 안드로겐형 스테로이드의 예로는 테스토스테론, 메틸테스토스테론, 안드로스텐디온, 아드레노스테론, 디하이드로에피안드로스테론, 옥시메톨론, 플루옥시메스테론, 메탄드로스테놀론, 테스토락톤, 프레그네놀론, 17 $\alpha$ -메틸노르테스토스테론, 노레탄드롤론, 다이하이드로테스토스테론, 다나졸, 옥시메톨론, 안드로스테론, 난드롤론, 스타노졸롤, 에틸에스트레놀, 옥산드롤론, 볼라스테론, 메스테롤론, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스토스테론 시피오네이트, 테스토스테론 페닐아세테이트, 테스토스테론 에난테이트, 테스토스테론 아세테이트, 테스토스테론 부시클레이트, 테스토스테론 헵타노에이트, 테스토스테론 테카노에이트, 테스토스테론 카프레이트, 테스토스테론 이소카프레이트, 이들의 이성질체, 유도체 및 이들의 화합물을 들 수 있지만, 이들에 국한시키지 않는다.

안드로겐형 스테로이드의 투여량은 몇가지 상이한 변수에 따라 결정된다. 한 측면에서, 안드로겐형 스테로이드의 투여량은 대략 15 내지 1000ng/dl의 전체 테스토스테론 혈청수준과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 양이다. 본 발명의 다른 측면에서, 안드로겐형 스테로이드의 투여량은 대략 0.5 내지 30pg/ml의 자유 테스토스테론 혈청수준과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는 충분한 양이다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 안드로겐형 스테로이드의 투여량은 대략 1 내지 70ng/dl의 생체이용가능한 테스토스테론 혈청수준과 동등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 양이다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 안드로겐형 스테로이드의 투여량은 적어도 50 $\mu$ g/day의 테스토스테론 용량과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 양이다.

본 발명에 따른 방법에서 활용할 수 있는 특이적인 에스트로겐의 예로는 17 $\beta$ -에스트라디올, 17 $\alpha$ -에스트라디올, 공액된 말 에스트로겐, 에스테르화된 에스트로겐, 미세 에스트라디올, 소디움 에스트로겐 설페이트, 에티닐 에스트라디올, 에스토론, 티볼론, 선택적 에스트로겐 수용체 조절물질(SERM), 피토에스트로겐, 이들의 이성질체, 유도체 및 이들의 화합물을 들 수 있지만, 이들에 국한시키지 않는다. 본 발명의 한 측면에서, 에스트로겐 투여량은 0.2 내지 30mg/day의 공액된 말 에스트로겐 용량에 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 양이다.

안드로겐형의 다양한 비-경구투여 형태를 본 발명에 활용할 수 있는데, 여기에는 국소적 투여, 장관외 투여 또는 이들의 조합이 포함되지만 이들에 국한시키지 않는다. 한 구체예에서, 국소적 투여 형태에는 경피, 경점막 또는 이들의 조합이 포함되지만 이들에 국한시키지 않는다. 한 측면에서, 장관외 투여 형태에는 근육내 주사, 피하 이식 또는 이들의 조합이 포함되지만 이들에 국한시키지 않는다.

필요한 경우, 에스트로겐 및 안드로겐형 스테로이드와 함께 프로제스틴을 공동투여할 수 있다. 한 측면에서, 프로제스틴 투여량은 경구 에스트로겐 투여동안 자궁내막에 안정성을 제공하는데 충분한 양이다. 다른 측면에서, 프로제스틴 투여량은 효과적인 피임을 제공하는데 충분한 양이다.

본 발명에 따른 방법의 결과로 유발될 수 있는 건강 증진의 징후가 다수 존재한다. 특히, 성적 욕구, 성적 활동의 빈도, 성기관에 대한 자극, 오르가즘 수용능력, 성적 활동동안 쾌감, 생기, 만족감, 감정적 행복감, 부끄러움, 인식 활동, 근육부피와 기능, 신체 조성, 뼈 미네랄 밀도, 피부와 머리카락 상태, 음모, 비뇨 생식기 위축, 질 건조, 안구 건조, 자가면역 질환에서 건강, 혈관운동신경 불안정성, 유방 압통, 월경전 증후군 증상, 이들의 합병증의 회복, 강화, 향상 또는 예방이 나타난다.

## 발명의 구성

### A. 정의

본 발명을 설명하고 청구함에 있어, 다음의 용어를 사용한다.

달리 구체적으로 명시하지 않는 경우, 단수형에는 복수의 대상체(referent)가 포함된다. 따라서, 경피 패치에 대한 단수형 대상체에는 이런 경피 패치에 대한 하나이상의 대상체가 포함되고, "에스트로겐"에 대한 대상체에는 이런 에스트로겐에 대한 하나이상의 대상체가 포함된다.

"성호르몬"은 생식 기관의 성장이나 기능, 또는 이차 성징의 발달에 영향을 주는 임의 호르몬을 의미한다. 한 측면에서, 성호르몬에는 안드로겐형, 에스트로겐, 프로제스틴 및 당분야에 공지된 다른 호르몬이 포함되지만 이들에 국한시키지 않는다.

"안드로겐형 스테로이드" 또는 "안드로겐형"은 안드로겐형 수용체에 결합하여 일차적인 생물학적 또는 약리학적 작용을 발휘하는 천연 또는 합성 스테로이드를 의미한다. 여기에는 테스토스테론, 메틸테스토스테론, 안드로스텐디온, 아드레노스테론, 디하이드로에피안드로스테론, 옥시메톨론, 플루옥시메스테론, 메탄드로스테놀론, 테스토락톤, 프레그네놀론, 17 $\alpha$ -메틸노르테스토스테론, 노레탄드롤론, 다이하이드로테스토스테론, 다나졸, 옥시메톨론, 안드로스테론, 난드롤론, 스타노졸롤, 에틸에스트레놀, 옥산드롤론, 볼라스테론, 메스테롤론, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스토스테론 시피오네이트, 테스토스테론 페닐아세테이트, 테스토스테론 에난테이트, 테스토스테론 아세테이트, 테스토스테론 부시클레이트, 테스토스테론 헬파노에이트, 테스토스테론 데카노에이트, 테스토스테론 카프레이트, 테스토스테론 이소카프레이트, 이들의 이성질체와 유도체, 프로드럭, 이들의 화합물이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

"테스토스테론"은 IUPAC 명칭 (17 $\beta$ )-17-하이드록시안드로스트-4-en-3-one,  $\Delta^4$ -안드로스텐-17 $\beta$ -ol-3-one, 이들의 이성질체를 갖는 화합물을 의미한다. 테스토스테론은 Merck Index, entry no. 9322, page 1569, 12th ed., (1996)에 목록이 올라있다.

"에스트로겐"과 "에스트로겐형 호르몬"은 에스트로겐 수용체에 결합하여 일차적인 생물학적 또는 약리학적 작용을 발휘하는 임의의 천연 또는 합성 물질을 의미한다. 여기에는 17- $\beta$ -에스트라디올, 17- $\alpha$ -에스트라디올, 에스트리올, 에스트론, 피토에스트로겐이 포함되지만 이들에 국한시키지 않는다. 이들 에스트로겐은 유도 또는 변형하여, 예로써 공액된 말 에스트로겐, 에스테르화된 에스트로겐, 에티닐 에스트라디올 등을 구성할 수 있다. 에스테르화된 에스트로겐의 예로는 에스트라디올-3,17-디아세테이트, 에스트라디올-3-아세테이트, 에스트라디올-17-아세테이트, 에스트라디올-3,17-디발레레이트, 에스트라디올-3-발레레이트, 에스트라디올-17-발레레이트를 들 수 있지만, 이들에 국한시키지 않는다. 또한, 선택적 에스트로겐 수용체 조절물질(SERMS), 예를 들면 랄록시펜은 Eli Lilly사의 상품명 Evista<sup>®</sup>로 판매되고 있다. 에스트로겐은 염(예, 소디움 에스트로겐 살피아트), 이성질체, 또는 프로드럭으로 존재할 수 있다.

또한, 여기에는 식물-유래된 에스트로겐인 피토에스트로겐이 포함된다. 이소플라본은 주요 피토에스트로겐형의 하나로, 디에틸스틸베스테롤과 헥세스트롤과 같은 강력한 합성 에스트로겐의 구조와 유사한 공통의 이중고리 구조를 갖는다. 사람에서 발견되는 주요 이소플라본에는 제니스테인, 디아드제인, 에쿠올이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

"경구 에스트로겐"은 경구 투여에 적합한 제형의 임의 에스트로겐을 의미한다. 공액된 말 에스트로겐, 에스테르화된 에스트로겐, 미세 에스트라디올은 경구 에스트로겐의 실례다. 상업적으로 이용가능한 경구 에스트로겐 산물에는 Wyeth-Ayerst Laboratories사의 상품명 Premarin<sup>®</sup>로 판매되는 공액된 말 에스트로겐, Solvay Pharmaceuticals사의 상품명 Estratab<sup>®</sup>로 판매되는 에스테르화된 에스트로겐, Bristol Meyers Wquibb사의 상품명 Estratab<sup>®</sup>로 판매되고 있는 미세 17- $\beta$ 에스트라디올이 포함된다.

"프로제스틴" 또는 "프로제스톤"은 프로제스틴 수용체에 결합하여 일차적인 생물학적 또는 약리학적 작용을 발휘하는 임의의 천연 또는 합성 물질을 의미한다. 여기에는 프로제스테론, 메드록시-프로제스테론 아세테이트, 노레틴드론, 노레틴드론 아세테이트, 에스테르, 이들의 유도체, 프로드럭, 이성질체가 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 프로제스틴은 다양한 효과를 달성하기 위하여 여성에 투여되고 있다. 이는 예로써 에스트로겐 투여동안 자궁내막에 안정성을 제공하고, 효과적인 피임을 제공한다. 이런 효과를 달성하는데 필요한 프로제스틴의 함량은 각 여성마다 상이한데, 소요 목적이나 효과를 달성하기 위한 프로제스틴의 효과량을 결정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

성호르몬 결합단백질(SHBP)과 테스토스테론 에스트라디올 결합글로불린(TeBG)으로 알려진 "성호르몬 결합 글로불린" 또는 "SHBG"는 높은 친화성으로 다양한 성호르몬과 결합하는 혈청단백질을 의미한다(표1; Dune et al., 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, Vol. 53:58-67 (1983). 특정 성호르몬과 SHBG에 대한 대표적인 결합친화도상수(K<sub>d</sub>)은 다음과 같이 표1에 제시한다(Dunn et al., 1981)

[표 1]

성호르몬	$K(10^6 \ell /mole)$
안드로스탄디올	1300
안드로스텐디올	1500
안드로스텐디온	29
안드로스테론	14
디하이드로에피안드로스테론	66
다이하이드로테스토스테론	5500
에스트라디올	680
에스트리올	4.3
에스트론	150
프로게스테론	8.8
17-하이드록시프로게스테론	9.9
테스토스테론	1600

본원에서,  $1 \times 10^6 \ell /mole$ 를 초과하는 SHBG 결합 친화도 상수는 높은 친화성 결합을 시사한다.

SHBG의 구조 및 기능은 규정되고 특성화되었다(Rosner et al., Sex Hormone-Binding Globulin Mediates Steroid Hormone Signal Transduction at the Plasma Membrane, J. Steroid Biochem. Mol. Vol. 69:481-5(1999); Petra, P.H. The plasma Sex Steroid Binding Protein (SBP or SHBG). A Critical Review of Recent Developments on the Structure, Molecular Biology, and Function, J. Steroid Biochem. Mol. Biol., Vol. 40:735-53(1991)). SHBG의 혈청 농도를 정량하는데 다양한 방법이 활용되고 있는데, 여기에는 암모늄 살레이트 침전, 겔 여과, 균형 투석, 텍스트란-피복된 목탄, 방사성면역분석이 포함된다(Khan et al., Radioimmunoassay for Human Testosterone-Estradiol-Binding Globulin. J. Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 54:506-710(1982)). 입증된 단클론 면역-복사 분석(Endocrine Sciences, Calabassas Hills, CA)에서, 건강한 폐경기전 여성의 평균 혈청 SHBG 수준은 84 nmole/ℓ이고, 정상 범위는 36 내지 185 nmole/ℓ인 것으로 밝혀졌다. 혈청 SHBG 수준은 임신 여성, 갑상선기능항진증에 걸린 여성, 만성 간 질환 여성, HIV-감염된 여성을 비롯하여, 경구 에스트로겐, 에스트로겐-합유 경구 피임제, 클로미펜, 타목시펜, 랄록시펜, 페니토인, 소디움 밸프로에이트로 치료한 여성에서 상승하는 것으로 알려져 있다(Bond et al., Sex Hormone Binding Globulin in Clinical Perspective, Acta. Obstet. Gynecol. Scand., Vol. 66:255-262 (1987); Millet et al. Transdermal Testosterone Administration in Women with Acquired Immunodeficiency Syndrome Wasting: A Pilot Study, J. of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 83:2717-2725(1998)).

"투여"는 약물을 개체에 전달하는 방법을 의미한다. 투여는 당분야에 공지된 다양한 루트, 예를 들면 경구와 비-경구 방법으로 달성할 수 있다.

"경구 투여"는 약물을 함유하는 경구 제형을 삼키거나, 씹거나 또는 핫아 달성할 수 있다. "비-경구 투여"는 약물 조성물을 고체 또는 액체 경구 제형으로 전달하지 않는 임의의 투여 방법을 의미하는데, 여기서 고체 또는 액체 경구 제형은 입 및/또는 구강을 넘어 위장관에 약물을 실질적으로 방출 및/또는 전달하기 위한 것이다. 이런 고체 제형에는 입 또는 구강에서 약물을 실질적으로 방출하지 않는 통상적 정제, 캡슐, 카플렛등이 포함된다.

용액, 혼탁액, 애밀전등과 같은 다수의 경구 액체 제형은 이들 제형을 삼키는 동안 입 또는 구강에서 일부 약물을 방출할 수도 있다. 하지만, 입이나 구강을 매우 짧은 시간에 통과하기 때문에, 입 또는 구강에서 이들 제형으로부터 약물의 방출은 최소 또는 실질적으로 없는 것으로 간주한다. 따라서, 입에서 약물을 방출하도록 고안된 구강 패치, 접착 필름, 설하 정제, 마름모꼴 정제는 본원 발명에 적합한 비-경구 조성물이다.

따라서, "비-경구"에는 장관외, 국소, 흡입, 이식, 안구, 비강, 질 또는 직장 제형 및 투여가 포함된다. 또한, 이식 제형은 이식의 신체 위치에 상관없이 "비-경구"에 포함된다.

"장관외" 투여는 정맥내, 동맥내, 근육내, 조직내, 피하등에 주사하여 달성할 수 있다.

"국소 제형"은 약물을 피부 표면에 직접 도포하고, 여기에서 약물의 효과량이 방출되는 조성물을 의미한다. 국소 제형의 예로는 연고, 크림, 젤, 경피 패치, 스프레이, 질환(vaginal ring), 파스트를 들 수 있지만, 이들에 국한시키지 않는다. "경피"는 피부 표면을 통하여 약물의 전달을 용이하게 하는 투여 경로를 의미하는데, 이를 통해 경피 조성물이 피부 표면에 투여된다.

경피 투여는 경피 제형을 피부 표면에 도포하고, 붙이고, 감싸고, 부착하고, 방사하고, 압착하고, 빌라서 달성할 수 있다. 이들 투여 방법은 당분야에 공지된 것이다.

"경피 전달 시스템", "경피 패치" 또는 단순히 "패치"는 특정 도포기간동안 한정된 양의 물질을 경피 전달하는데 사용되는 매트릭스 또는 액체 저장형의 전달 장치를 의미한다.

본 발명에 따른 안드로겐형 스테로이드를 투여하기 위한 경피 패치의 한가지 실례는 안드로겐형 스테로이드에 대하여 불침투성이고 패치의 전면과 상부면을 한정하는 차단재료 및 호르몬, 압력민감성 접착 폴리머담체, 선택적으로 하나이상 침투 강화물질의 동질성 혼합물로 이루어지는 고체나 반고체 매트릭스층으로 구성되는 매트릭스형 패치다. 매트릭스 패치는 경피 약물전달 분야에 공지된 것이다. 접착 매트릭스 경피 패치에는 U.S. 특허 Nos. 5,122,383과 5,460,820에서 밝힌 것들이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

본 발명에 따른 안드로겐형 스테로이드를 투여하기 위한 경피 패치의 다른 실례는 담체에 안드로겐형 및 다른 선택적 성분(예, 침투 강화물질)을 함유하는 액체 저장장치(LRS)형 패치다. 상기 담체는 불침투성 차단재료 및 저장물과 피부간의 확산성 접촉을 제공하는 피부접촉 침투성막 또는 막접착성 층상조직을 보유하는 저장장치에 구속되는 소요 점도의 유체(예, 젤 또는 연고)로 구성된다. LRS 패치는 경피 약물 전달 분야에 공지된 것이다. LRS 경피 패치에는 U.S. 특허 Nos. 4,849,224와 4,983,395에서 밝힌 것들이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

"피부", "피부 표면", "진피", "상피" 및 이들과 유사한 용어는 상호 바꾸어 사용할 수 있는데, 이는 상피로 구성되는 개체의 바깥쪽 피부 및 약물 조성물이 투여되는 점막 표면을 의미한다. 점막 표면의 예로는 호흡기(비강과 폐 포함), 경구(입과 볼), 질, 입구, 입술, 직장 표면을 들 수 있다. 따라서, "경피"에는 "경점막"이 포함된다.

"공동투여" 및 이와 유사한 용어는 한 개체에 다수 물질의 동시 또는 순차적 투여를 의미한다. 따라서, 에스트로겐 및 안드로겐형과 관련하여 상기 용어에는 여성이 경구 에스트로겐 및 비-경구 안드로겐형을 복용하는 상황이 포함된다. 이 용어는 에스트로겐 및 안드로겐형을 동시에 투여해야 한다는 것을 의미하지는 않는다. 오히려, 여성이 경구 에스트로겐을 복용하는 동안 비-경구 안드로겐형의 투여는 "공동투여"의 정의에 포함된다.

"제형"과 "조성물"은 본원에서 상호 바꾸어 사용할 수 있다. "제약학적" 및 "약물" 또한 약리학적 활성물질 또는 조성물의 미로 상호 바꾸어 사용할 수 있다. 이들 용어는 약리학과 제약학 분야에 공지된 것이다.

"전체 혈청수준", "전체 혈액수준" 및 "내인성 혈청수준"은 모든 단백질-결합된 · 자유 안드로겐형 또는 에스트로겐을 포함하는 안드로겐형 또는 에스트로겐의 전체 혈청수준을 의미한다. 알부민과 같은 특정 단백질은 안드로겐형 또는 에스트로겐이 생체효율을 발휘하도록 이들과 낮은 친화도로 결합한다(다시 말하면, 이들의 공지된 또는 의도된 생물효과를 유발한다). 대조적으로, SHBG와 같은 일부 단백질은 높은 친화도로 안드로겐형 또는 에스트로겐과 결합하여 이들의 기능을 무력화시킨다. 당업자는 이런 유형의 결합을 측정하고 특성화하는 방법을 잘 알고 있다(Dunn et al.).

따라서, 전체 테스토스테론 혈청 수준은 (1) 자유 테스토스테론; (2) 혈청단백질에 약하게 결합하는 테스토스테론, 예를 들면 알부민-결합된 테스토스테론; (3) 고도친화성결합 혈청단백질에 강하게 결합하는 테스토스테론, 예를 들면 SHBG-결합된 테스토스테론의 총합을 의미한다.

"단백질-결합된"에는 모든 형태의 단백질결합이 포함된다.

전체 혈청 테스토스테론은 방사성면역분석(RIA)과 같은 공지된 분석기술로 측정할 수 있다. Endocrine Sciences, Inc. (Calabassas Hills, CA)에서 사용한 RIA 과정을 참고한다. 상기 과정은 Furuyama et al., Radioimmunoassay for Plasma Testosterone, Steroids. 1970; 16:415-428에 의해 공개된 RIA에 기초한다. 이런 분석 방법으로, 건강한 폐경기 전 여성에서 Endocrine Sciences, Inc.에 의해 측정된 전체 혈청 테스토스테론 수준의 정상적 범위는 14 내지 54.3ng/dl인 것으로 보고되었다(Miller et al. 1988).

"내인성 자유 테스토스테론 수준" 또는 "생리학적 자유 테스토스테론 수준"은 테스토스테론 결핍 및/또는 테스토스테론 과다와 관련된 증상 및/또는 불균형한 에스트로겐/안드로겐형 증상없이 성인 여성에서 정상적으로 발견되는 자유 테스토스테론(FT) 혈청수준을 의미한다.

"생체이용가능한", "혈청 생체이용가능한" 및 이와 유사한 용어는 SHBG와 결합하지 않는 안드로겐형 또는 에스트로겐을 의미한다. 따라서, "자유"(결합하지 않은) 또는 혈청 알부민에 "약하게 결합된"(쉽게 분리되는) 안드로겐형은 조직에 이용 가능한 것으로 간주한다. 테스토스테론에 대한 알부민의 높은 결합능력(비-포화성)으로 인해, 알부민-결합된 테스토스테론의 혈청 농도는 자유 테스토스테론의 농도에 비례한다. 비례 인자는 알부민-테스토스테론 결합상수( $3.6 \times 10^4 \text{ l}/\text{mole}$ ) 및 혈청 알부민 농도( $\text{mole}/\text{l}$ 로 표시)의 결과에 상응한다(Vermeulen et al., A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum, J. of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol. 84:3666-3672(1999)). 혈청 알부민의 농도는 상대적으로 좁은 범위(예,  $4-5 \text{ g}/\text{dl}$ ;  $5.8 \times 10^{-4} - 7.6 \times 10^{-4} \text{ mole}/\text{l}$ )내에 유지되기 때문에, 비례 인자는 대략 22가 된다. 이런 상관관계의 결과로, 생체이용가능한 테스토스테론의 농도는 전체 테스토스테론과 SHBG의 농도와 무관하게, 테스토스테론의 농도의 대략 23배가 된다.

생체이용가능한 테스토스테론의 농도는 일반적으로, 암모늄 살레이트 침전 방법을 활용하여 측정한다(Nankin et al. Daytime Titers of Testosterone, LG, Estrone, Estradiol, and Testosterone-Binding Protein: Acute Effects of LH-Releasing Hormone in Men, J. clinical Endocrinology Metabolism, Vol. 41:271-81(1975)). 이런 방법을 활용하여 건강한 폐경기전 여성에서 Endocrine Sciences, Inc.에 의해 측정된 생체이용가능한 테스토스테론 수준의 정상적 범위는 1.6 내지  $12.7 \text{ ng}/\text{dl}$ , 또는 대략 2 내지  $13 \text{ ng}/\text{dl}$ 인 것으로 보고되었다.

"자유", "결합하지 않은" 및 이와 유사한 단어는 SHBG 또는 알부민과 같은 임의의 단백질에 부착되지 않은 안드로겐형 또는 에스트로겐을 의미한다. 따라서, 단백질이 결합하지 않은 안드로겐형 또는 에스트로겐은 "자유"상태로 간주한다.

예로써, "자유 테스토스테론", "결합하지 않은 테스토스테론", "혈청 자유 테스토스테론"은 단백질이 결합하지 않은 혈청상의 테스토스테론을 의미한다. 혈청 자유 테스토스테론 수준은 균형 투석, 한외여과, RIA 유사방법을 비롯한 다양한 실험실 방법 및 전체 테스토스테론, SHBG, 알부민의 수준에 기초한 계산으로 측정할 수 있다(Winters et al. The Analog Free Testosterone Assay: Are the Results in Men Clinically Useful?, clinical Chemistry Vo. 44:2178-2182(1998)). 균형 투석 방법은 현재, 가장 정확한 결과를 제공하는 것으로 생각된다(Mather et al., Free Plasma Testosterone Levels During the Normal Menstrual Cycle, J. Endocrinol Invest Vol. 8:437-41(1985); Vermeulen et al.(1999)). 이런 방법을 활용하여 건강한 폐경기전 여성에서 Endocrine Sciences, Inc.에 의해 측정된 자유 테스토스테론 수준의 정상적 범위는 1.3 내지  $6.8 \text{ pg}/\text{ml}$ , 또는 대략 2 내지  $7 \text{ pg}/\text{ml}$ 인 것으로 보고되었다.

"여성"은 안드로겐형 또는 에스트로겐 보충으로 이익을 얻는 사람 여성을 의미한다. 한 측면에서, 여성은 나이, 난소절제술 또는 난소부전에 따른 폐경기일 수도 있다. 다른 측면에서, 여성은 뼈 손실을 예방 또는 지연시키고 여성에서 심혈관 질환을 전조하는 혈중 지질을 예방 또는 저해시키는 것과 같은 유익한 효과를 위해, 경구 에스트로겐을 복용할 수도 있다. 또 다른 측면에서, 여성은 에스트로겐과 안드로겐형 호르몬의 결핍 또는 불균형을 보일 수도 있다. 또 다른 측면에서, 여성은 피임을 위해 경구 에스트로겐을 복용할 수도 있다.

"건강 증진"은 안드로겐형 스테로이드 결핍과 관련된 증상의 발생 정도 및/또는 강도를 감소, 개선 또는 예방하는 것을 의미한다. 이런 증상의 예로는 성적 욕구의 상실로 나타나는 성적 장애, 성적 자극에 대한 감수성 감소, 오르가즘에 대한 각성과 수용력 감소, 생기 감소, 우울한 기분, 만족감 감소, 부끄러움 증가, 근육부피와 기능의 상실, 불만족스러운 체형(지방 비율의 편향), 음모의 상실, 비뇨 생식기 위축, 건조하고 쉽게 부서지는 머리카락, 건조한 피부, 인식 활동 감소, 앙구 건조, 자가면역 현상, 이들의 합병증을 들 수 있지만, 이들에 국한시키지 않는다.

이런 증상의 존재 및 중증도의 증감은 각 특정 증상을 평가하기 위하여 당분야에 공지된 다양한 장치를 통하여 확인할 수 있다. 가령, 여성에서 성 기능은 생식기 혈류 방법(Laan 1998)을 비롯하여 자가-평가 설문지, 예를 들면 Brief Index of Sexual Functioning for Women, (Taylor et al 1994); Derogatis Interview for Sexual Functioning, Derogatis, L., The Derogatis Interview for Sexual Functioning (DISF/DISF-SR): an introductory report, J. Sex. Marital Ther. Winter 23(4):291-304(1997) 및 다른 설문지, 예를 들면 Derogatis et al., Psychological assessment measure of human sexual functioning in clinical Trials, Int. J. Impot. Res., May 10 Suppl. 2:S13-20(1998)을 활용하여 평가할 수 있다. 근육부피, 체형, 뼈 미네랄 밀도는 일반적으로, 이중 에너지 x-선 골밀도측정기(DEXA)를 활용하여 측정한다. 분위기, 만족감, 신경인식 기능은 Beck Depression Inventory (Beck et al 1961), the Psychological General Well-being

Index(Dupuy 1984), 신경인식 기능 종합테스트로 측정할 수 있다. 안구 건조증은 눈물 기능(예, 삼투압, 부피, 유속) 검사와 Schimer 테스트로, 인공 눈물을 이용하여, 그리고 개인 설문지로 평가할 수 있다(Mathers et al. Menopause and Tear Function: The Influence of Prolactin and Sex Hormones on Human Tear Production, Cornea Vol. 17:353-8 (1998)). 면역기능은 순환하는 자가-항체의 역가, CD4+ 와 CD8+ 림프구의 수치, 그리고 특정 자가면역 질환(예, 전신성 홍반성 낭창, 류머티스 관절염등)의 증상으로 평가할 수 있다.

SHBG 수준과 관련하여 "상승"은 임의의 여성에서, SHBG 수준을 측정하는 임상실험에서 보고된 건강한 폐경기전 여성에 대한 평균값보다 더 높게 측정된 SHBG 혈청 농도를 의미한다. 가령, 면역방사선 분석을 활용한 Endocrine Sciences의 면역방사선 분석 방법으로 수득한 수치가 84nmole/l보다 큰 경우에 상승한 것으로 간주한다. "실질적으로 상승한" SHBG 수준은 임의의 여성에서, SHBG 수준을 측정하는 임상실험에서 보고된 건강한 폐경기전 여성에 대한 정상 범위의 상한선보다 더 높게 측정된 SHBG 혈청 농도를 의미한다. 가령, Endocrine Sciences의 면역방사선 분석 방법으로 수득한 수치가 185nmole/l보다 큰 경우에 실질적으로 상승한 것으로 간주한다. 상이한 임상적 대상실험에서 SHBG를 측정하는데 활용된 상이한 방법 및 이들의 평균값과 정상적 범위 변이의 측면에서, 상기 상승된 · 실질적으로 상승된 SHBG 수치의 정의는 적절하게 측정된 정상적 범위를 갖는 임의의 유효한 방법에 적용할 수 있다.

"효과량"은 소요 목적이나 효과를 달성하는데 충분한 임의 물질의 함량을 의미한다. 다양한 생물학적 인자가 전달물질의 소요 임무 수행능력에 영향을 줄 수 있다. 예로써, 225 nmole/l의 SHBG 혈청수준을 갖는 여성은 100 nmole/l의 SHBG 혈청 수준을 갖는 여성보다 소요효과를 달성하는데 좀더 많은 테스토스테론 용량을 필요로 할 것이다. 따라서, 이런 여성에서 테스토스테론 용량은 변할 수 있지만, 소요 효과를 달성할 수 있다면 이들 각 용량은 "효과량"으로 간주한다. "효과량"의 결정은 당분야에 공지된 것이다.

\*안드로겐형과 에스트로겐 전달에서 소요 효과의 달성을 측정하는데 다양한 평가방법을 이용할 수 있는데, 이들은 당분야에 공지된 것이다. 이런 평가방법은 임상의 또는 다른 능력있는 의료인이 실시할 수 있는데, 여기에는 물리적 검사, 혈액 검사등이 포함된다.

"치료요법적 효과"는 달성되는 소요 효과의 정도를 의미한다. 본원에서 제시된 바와 같은 안드로겐형과 에스트로겐 보충과 관련하여, 다수의 소요 결과는 "건강 증진"이라 한다. 한 측면에서, 치료요법적 효과는 소요 효과를 선택된 정도로 달성할 수 있는 "효과량"의 약물을 전달하여 달성할 수 있다. 치료요법적 효과의 달성은 당분야에 공지된 평가방법으로 임상의 또는 다른 능력있는 의료인이 측정할 수 있지만, 치료에 대한 개개인의 변이와 반응으로 치료요법적 효과의 달성을 주관적으로 판단하기 쉽다.

농도, 함량, 용해도 및 다른 수치데이터는 본원에서 일정 범위로 제시한다. 인지하는 바와 같이, 이런 범위 형태는 편리와 간편함을 위한 것으로, 여기에는 범위 한계로 명시된 수치뿐만 아니라 상기 범위내 모든 개별 수치 또는 하부-범위가 포함되는 것으로 해석한다.

가령, 0.5 내지 15pg/ml의 농도 범위에는 0.5pg/ml과 15pg/ml의 명시된 농도 한계뿐만 아니라 상기 범위내 모든 개별 수치, 예를 들면 0.5pg/ml, 0.7pg/ml, 1.0pg/ml, 5.2pg/ml, 11.6pg/ml, 14.2pg/ml 및 하부-범위, 예를 들면 0.5-2.5pg/ml, 4.8-7.2pg/ml, 6-14.9pg/ml가 포함되는 것으로 해석한다. 이런 해석은 규정된 특징의 폭과 범위에 상관없이 적용한다.

## B. 발명

최근 연구에서, 안드로겐형과 특히 테스토스테론이 여성의 건강과 복지에 상당히 기여하는 것으로 밝혀졌다. 한 측면에서, Ebert, et al., U.S. 특허 5,460,820은 패치 전달 시스템을 통하여 테스토스테론을 경피로 투여하기 위한 조성물 및 방법을 실시한다. 이들 조성물과 방법은 테스토스테론 매트릭스로부터 50 내지 500 $\mu$ g/day 테스토스테론을 경피 투여하는 방식으로, 전체 테스토스테론 혈청 혈액수준을 15 내지 80 ng/dl의 "생리 범위"로 유지시킨다. 알다시피, 안드로겐형의 비-경구 전달은 경구 루트보다 간에 대하여 좀더 안전하고 좀더 지속적인 전달을 제공하는데, 그 이유는 일차 패스 대사효과를 회피하기 때문이다. 다른 한편, 에스트로겐의 경구 전달은 향상된 혈청 지질 프로파일을 제공한다. 하지만, 여성에 대한 전술한 전체-테스토스테론 혈청 수준은 경구 에스트로겐을 복용한 여성과 같이 SHBG 수준이 상승한 또는 실질적으로 상승한 여성에서 치료요법적으로 효과적인 테스토스테론 수준의 정확한 지표가 되는 것으로 밝혀졌다.

테스토스테론이 SHBG와 결합하면, 안드로겐형 민감성 조직, 예를 들면 안드로겐형 수용체를 발현하는 조직에 대한 테스토스테론의 전달을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 이런 결합은 남성과 여성에서 테스토스테론의 대사제거율을 감소시키는 것으로 알려져 있다(Vermeulen et al. Metabolic Clearance Rate and Interconversion of Androgens and the Influence of the Free Androgen Fraction, J. Clinical Endocrinology and Metabolism Vol 48:320-326(1979);

Longcope et al. Free Estradiol, Free Testosterone, and Sex Hormone-Binding Globulin in Perimenopausal Women, J. clinical Endocrinology and Metabolism Vo. 64:513-518(1987)). 테스토스테론 결합과 제거에 대한 SHBG 수준의 영향으로, 임의 개체에 안드로겐형을 투여하여 달성되는 전체 자유 생체이용가능한 안드로겐형의 혈청 수준은 개체의 SHBG 수준에 따라 달라지게 된다. 하지만, 지속적인 안드로겐형 혈청 수준에 대한 SHBG 수준의 영향은 현재의 지식으로는 정확하게 예상할 수가 없고, 실험적 데이터가 필요하다.

이런 데이터를 제공하기 위하여, 3군의 외과적 폐경기 여성에서 약동학 연구를 실시하였는데, 이들 여성들은 7일동안 일주일에 2번씩 300 $\mu$ g/day 테스토스테론 경피 매트릭스 패치를 투여받았다. 1군은 적어도 한달동안 에스트로겐 대체요법(ERT)을 전혀 받지 않았고, 2군은 0.1mg/day 용량으로 경피 에스트라디올(E2)을 복용하였고, 3군은 1.25mg/day 용량으로 경구 공액된 말 에스트로겐(CEE)을 복용하였다. 패치 도포전에 얻은 SHBG 수준 및 패치 도포전과 3.5일간 패치 도포동안 얻은 전체와 자유 테스토스테론 수준은 Endocrine Sciences에서 측정하였다. 임상 연구에 참여한 3군의 외과적 폐경기 여성에 대한 호르몬 결과(평균 $\pm$ SEM)는 하기 표2에 요약한다.

Endocrine Sciences 분석을 활용하여 측정된 SHBG 수준에 대한 정상 범위는 36 내지 185 nmol/l이다. 또한, 전체 테스토스테론과 자유 테스토스테론 수준에서 변화는 3.5일간 패치 도포동안 기저 수준으로부터 시간에 따른 평균의 변화를 나타낸다.

[표 2]

호르몬(단위)	No ERT n=19	경피 E(2)(0.1mg/day) n=12	경구 CEE(1.25mg/day) n=13
SHBG(nmol / l )	85.6 $\pm$ 9.6	90.8 $\pm$ 12.9	226.3 $\pm$ 13.5
전체 T의 변화(ng/dl)	57.2 $\pm$ 4.4	53.6 $\pm$ 7.2	70.8 $\pm$ 9.6
자유 T의 변화(pg/ml)	4.60 $\pm$ 0.40	4.20 $\pm$ 0.70	2.56 $\pm$ 0.30

상기 표에서

E2는 에스트라디올이다

T는 테스토스테론이다

CEE는 공액된 말 에스트로겐이다.

표2에 도시한 바와 같이, 경구 에스트로겐 군에서 평균 SHBG 수준은 다른 군보다 대략 2.5배 더 높고, 정상 범위의 상한선을 초과한다. 경피 에스트로겐 군에서 SHBG 수준은 에스트로겐 대체 요법(ERT)을 받지 않은 여성과 비슷하다. 패치 도포동안 전체 혈청 테스토스테론 수준의 증가, 다시 말하면 기저수준으로부터 시간에 따른 평균의 변화는 다른 2군에 비하여 경구 에스트로겐 군에서 대략 30% 더 높다.

대조적으로, 경구 에스트로겐 군에서 자유 혈청 테스토스테론 수준의 평균 증가는 다른 2군에 비하여 대략 40% 더 낮다. 이번 발견결과는 테스토스테론 제거를 감소시킴으로써, 상승된 SHBG 수준이 경피 테스토스테론 투여동안 수득되는 테스토스테론의 전체 혈청 수준의 증가를 결과한다는 것을 암시한다. 하지만, 전체 혈청 수준의 상승에도 불구하고 자유 혈청 테스토스테론 수준 및 이에 따른 생체이용가능 혈청 테스토스테론 수준은 아마도 SHBG에 의한 테스토스테론의 결합 증가로 인해, 상승된 SHBG 수준에 의해 감소한다. 이들 발견결과는 신규하고 예상치 못한 것으로, 기존의 연구에서 예상할 수 없었던 것이다.

테스토스테론 수준에 대한 SHBG의 신규한 효과를 추가적으로 설명하기 위해, 경피 또는 경구 에스트로겐을 복용한 외과적 폐경기 여성에 대하여 300 $\mu$ g/day 경피 테스토스테론 투여동안 수득되는 전체 혈청 테스토스테론과 자유 혈청 테스토스테론의 개별적인 증가는 각각 도1과 도2에 개별 SHBG 수준과 비교하여 플랫한다. 로그 스케일로 표시한 전체 혈청 테스토스테론의 증가는 SHBG 수준이 증가함에 따라 확대되는 반면, 자유 테스토스테론의 증가는 SHBG 수준이 증가함에 따라 축소된다.

테스토스테론의 비-경구 투여에 대한 상승된 SHBG 수준의 신규하고 예상치 못한 효과를 추가로 설명하기 위하여, 도2에서 제시한 지수-법칙 회귀 방정식을 활용한 SHBG 수준의 함수로 자유 테스토스테론(FT)에서 임의의 증가를 달성하는데 필요한 테스토스테론 전달비율의 평가치를 하기 표3에 제시한다. 표3에 도시한 바와 같이, FT에서 임의의 증가(변화)를 달성하는데 필요한 전달비율은 SHBG 수준이 증가함에 따라 현저하게 증가한다. 가령, SHBG 수준이 700nmol/ℓ인 환자에서 15pg/ml를 증가시키는데 필요한 전달비율은 기준에 설정된 수치보다 훨씬 높은 2484 μg/day으로 평가된다.

[표 3]

SHBG(nmol / ℓ )	50	84	100	200	400	600	700
FT에서 변화(pg/ml)	평가된 전달비율(meg/day)						
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

전술한 전달비율에서, 자유 테스토스테론 수준과 임의의 SHBG 수준에서 소요 변화에 상응하는 전체 테스토스테론 수준(ng/dl)의 변화는 도1에 보인 지수-법칙 회귀 방정식을 활용하여 예상할 수 있다. 하기 표4는 이런 예상의 실례를 제공한다. 표4에 도시한 바와 같이, 자유 테스토스테론 수준에서 임의 변화에 상응하는 전체 테스토스테론 수준의 변화는 SHBG 수준이 증가함에 따라 현저하게 증가한다. 가령, SHBG 수준이 700 nmole/ℓ(즉, 2484μg/day의 전달속도)인 환자에서 15pg/ml 자유 테스토스테론의 변화에 상응하는 전체 테스토스테론의 예상되는 증가는 820ng/dl이다.

[표 4]

SHBG(nmol / ℓ )	50	84	100	200	400	600	700
FT에서 변화(pg/ml)	예상되는 전체 테스토스테론의 변화는(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

표2,3,4의 발견결과와 예상치를 실제 환자에 외삽하는 경우, 환자의 기저 테스토스테론 수준(즉, 치료전 전체 또는 자유 테스토스테론의 수준)을 치료로부터 예상되는 테스토스테론 수준의 변화에 추가해야 한다. 기저 수준이 정상이하인 개체에서, 치료에 의해 달성되는 최종 호르몬 수준은 변화 자체에 근접한다.

상기 발견결과 및 예상치는 경구 에스트로겐을 복용한 또는 전반적으로 SHBG 수준이 상승한 여성에 대한 안드로겐형 투여에서, 비-경구 에스트로겐 요법중인 또는 정상이하의 SHBG 수준을 보이는 여성에 비하여 현저히 낮은 자유 및/또는 생체이용가능한 테스토스테론 수준이 산출된다는 것을 시사한다. 또한, 경구 에스트로겐 요법중인 또는 전반적으로 SHBG 수준이 상승한 여성은 SHBG 수준이 정상인 여성에서 최적으로 간주되는 안드로겐형 분량을 초과하는 분량을 필요로 한다. 게다가, 이런 분량의 투여는 일반적으로 인식되는 정상 범위이상의 전체 혈청 테스토스테론 수준을 야기한다. 또한, 일부 치료요법적 적용, 예를 들면 안드로겐형의 단기 도포에서 자유 및/또는 생체이용가능한 테스토스테론의 소요 치료요법적 수준은 상응하는 정상적인 생리 범위를 초과할 수도 있다. 따라서, 본 발명은 여성의 SHBG 수준이 상승된 상황에서, 여성의 건강을 증진시키는 안드로겐형 스테로이드를 투여하기 위한 방법, 조성물 및 키트를 제공한다.

### C. 다양한 측면

한 측면에서, 본 발명은 안드로겐형과 에스트로겐과 같은 성호르몬을 여성에 투여하기 위한 방법 및 키트를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 안드로겐형 호르몬 결핍에 따른 증상을 완화하기 위하여 SHBG 수준이 상승된 여성에 안드로겐형 스테로이드를 비-경구 투여하기 위한 방법 및 키트를 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 경구 에스트로겐을 복용하고 있는 여성에 안드로겐형 스테로이드를 비-경구 투여하기 위한 방법 및 키트를 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 경구 투여되는 에스트로겐 및 비-경구 투여되는 안드로겐형 스테로이드를 공동투여하기 위한 방법 및 키트를 제공한다. 에스트로겐 및/또는 안드로겐형 스테로이드를 투여하기 위한 이들 방법 및 키트는 건강, 성기능, 만족감을 향상시키는데 유용한 것으로 밝혀졌다.

본 발명의 한 측면에서, 안드로겐형은 0.5 내지 30pg/ml의 자유 테스토스테론 혈청 수준과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 분량으로 투여한다. 본 발명의 다른 측면에서, 안드로겐형은 1 내지 15pg/ml의 자유 테스토스테론 혈청 수준과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 분량으로 투여한다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 안드로겐형은 1.3 내지 6.8pg/ml, 또는 대략 2 내지 7pg/ml의 자유 테스토스테론 혈청 수준과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 분량으로 투여한다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 안드로겐형은 3 내지 10pg/ml의 자유 테스토스테론 수준과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 분량으로 투여한다.

본 발명의 한 측면에서, 안드로겐형은 1 내지 70ng/dl의 생체이용가능한 테스토스테론 혈청 수준과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 분량으로 투여한다. 본 발명의 다른 측면에서, 안드로겐형은 2 내지 35ng/dl의 생체이용가능한 테스토스테론 혈청 수준과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 분량으로 투여한다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 안드로겐형은 2 내지 13ng/dl의 생체이용가능한 테스토스테론 혈청 수준과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 분량으로 투여한다.

본 발명의 한 측면에서, 안드로겐형은 15 내지 1000ng/dl의 전체 테스토스테론 혈청 수준과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 분량으로 투여한다. 본 발명의 다른 측면에서, 안드로겐형은 85 내지 1000ng/dl의 전체 테스토스테론 혈청 수준과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 분량으로 투여한다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 안드로겐형은 100 내지 1000ng/dl의 전체 테스토스테론 혈청 수준과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 분량으로 투여한다.

본 발명의 한 측면에서, 안드로겐형은 적어도 50 $\mu$ g/day의 테스토스테론 용량과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 용량으로 투여한다. 본 발명의 다른 측면에서, 안드로겐형은 적어도 대략 75 내지 3000 $\mu$ g/day의 테스토스테론 용량과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 용량으로 투여한다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 안드로겐형은 적어도 대략 600 내지 3000  $\mu$ g/day의 테스토스테론 용량과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 용량으로 투여한다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 안드로겐형은 적어도 대략 700 내지 3000  $\mu$ g/day의 테스토스테론 용량과 대등한 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 용량으로 투여한다.

안드로겐형 투여를 위한 비-경구 전달 루트중의 하나는 국소 투여다. 국소 제형은 안드로겐형의 피부 유동을 강화하기 위하여 피부 침투 강화물질을 함유할 수 있다. 사용할 수 있는 피부 침투 강화물질의 예는 피부 침투 강화물질과 관련된 U.S. 특허 Nos. 5,122,383과 5,153,997에 기재되어 있다. 또한, 침투 강화물질의 인덱스는 David W. Osborne and Jill J. Henke, in their internet publication entitled Skin Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature(웹사이트: pharmtech.com/technical/osborne/osborne.htm)에서 개시한다. 효과량의 강화물질은 제약학적으로 수용가능한 담체에 통합할 수 있다. 전달 제형의 소요 유형에 따라 다양한 담체가 적합하다. 예로써, 접착 매트릭스 경피 패치가 바람직한 경우에 담체는 접착성이다. 다른 측면에서, 액체 저장장치(LRS)가 바람직한 경우에 담체는 당분야에 공지된 젤, 크림, 연고, 로션 또는 다른 적합한 제형이 된다.

안드로겐형 스테로이드의 경피 전달을 위한 경피 패치는 경피 약물 전달 장치 분야에 활용되는 통상적 기술로 제조할 수 있다. 예로써, 안드로겐형, 담체 및 강화물질은 경피 장치에 통합할 수 있다. 접착성 매트릭스 패치와 액체 저장장치(LRS) 패치와 같은 다양한 유형의 경피 장치를 제조하기 위한 다수의 기술이 당분야에 공지되어 있다.

경피 테스토스테론 패치이외에, 안드로겐형을 전달하기 위한 다른 비-경구 장치에는 테스토스테론 에스테르의 근육내 주사, 융합된 테스토스테론의 피하 이식물 및 테스토스테론, 메틸테스토스테론, 다른 안드로겐형의 국소 제형이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 이들 비-경구 적용을 위한 장치와 방법은 당분야에 공지된 것이다.

에스트로겐과 안드로겐형 스테로이드와 같은 성호르몬의 보충 필요성은 성호르몬 결핍 증상과 정후의 모니터링 또는 호르몬 요법에 반응하는 질환의 약리학적 개입 필요성에 기초하여 임상의 또는 다른 의료인이 결정해야 한다. 모든 여성이 동일한 증상을 보이는 것이 아니고 성호르몬 수준이 수용가능한 생리 범위이내 일 수도 있지만, 다른 인자(예, 증가된 SHBG)에 기초한 성호르몬 보충은 적합하다.

테스토스테론을 비롯한 안드로겐형의 기능이하 수준의 증상에는 성적 욕구의 상실로 나타나는 성적 장애; 오르가즘에 대한 각성과 수용력 감소; 생기 감소; 우울한 기분; 만족감 감소; 부끄러움 증가; 근육부피와 기능의 상실; 불만족스러운 체형(지방 비율의 편향); 음모의 상실; 비뇨 생식기 위축; 건조하고 쉽게 부서지는 머리카락; 건조한 피부; 인식 활동 감소; 안구 건조; 자가면역 현상; 이들의 합병증이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

경구 에스트로겐을 복용하는 여성도 안드로겐형 요법으로 이익을 얻을 수 있는데, 그 이유는 이것이 에스트로겐 사용시 발생할 수 있는 유방 압통을 감소시킬 수 있기 때문이다. 안드로겐형은 공지된 유방 조직 항-증식성 효과에 따라, 에스트로겐 사용과 관련된 유방암의 과도한 위험을 감소시킬 수 있다. 따라서, 여성 환자에 대한 테스토스테론 보충은 치료의 적용 방식, 용량, 지속기간을 처방한 임상의의 진단에 기초하는 것이 매우 바람직하다.

안드로겐형 스테로이드와 공동투여하는 경우에, 공액된 말 에스트로겐과 같은 에스트로겐은 대략 0.2 내지 30mg/day의 용량 범위로 경구 투여한다. 용량은 개별 여성의 필요 및 투여되는 에스트로겐의 효능에 따라 조정할 수 있다. 경구 에스트로겐의 1회 분량은 일일 1회 분량으로 또는 2회 이상의 소량으로 섭취할 수 있다. 이상적으로, 혈관운동신경 불안정성을 겪고 있는 여성에서 혈관운동신경 불안정성을 조절하는데 최소 효과량의 에스트로겐을 사용한다. 혈관운동신경 불안정성을 겪지는 않지만 다른 건강(심혈관과 뼈)상의 이점을 얻을 수 있는 여성에서는 좀더 적은 용량을 사용할 수 있다. 경구 피임 용도의 에티닐 에스트라디올은 일반적으로, 21일 진성약 7일 위약 섭생으로 주기적으로 투여한다.

한 측면에서, 본 발명은 안드로겐과 에스트로겐과 함께 프로제스틴을 투여하기 위한 방법 및 키트를 제공한다. 프로제스틴은 자궁내막 증식증으로부터 여성을 보호하기 위하여 투여하는 것으로 알려져 있다. 프로제스틴은 또한 다양한 경구 피임 제형의 필수 활성성분이다. 본 발명의 한 측면에 따라, 프로제스틴은 개별 필요에 따라 당분야에 공지된 임의의 방법으로 투여할 수 있다. 소요 목적을 달성하는데 효과적인 프로제스틴의 함량은 여성마다 다르다. 프로제스틴의 효과량, 다시 말하면 소요의 치료요법적 효과를 달성하는데 충분한 함량을 결정하는 방법은 당업자에게 공지된 것이다.

상기 용량 및 실험실 테스트에 기초하여, 당업자는 하나이상 안드로겐형 스테로이드 또는 테스토스테론으로 성취할 수 있는 안드로겐형 스테로이드의 소요 혈청 수준을 달성하기 위하여 투여되는 특정 안드로겐형 스테로이드 또는 테스토스테론 유도체의 함량을 용이하게 결정할 수 있다. 중요한 것은 너무 많은 용량을 투여하지 않으면서 복용 여성에게 이익을 줄 수 있는 만큼 충분한 양의 안드로겐형 스테로이드 또는 테스토스테론 유도체를 투여하는 것이다. 최적 위험/이익 비율을 달성하는데 적합한 용량 수준으로 투여하는 것은 통상적 지식에서 자명하다.

다음의 실시예에서, 에스트로겐 대체 요법(ERT) 섭생에서 또는 경구 피임약으로 경구 에스트로겐을 복용하는 여성에 50-3000 $\mu$ g/day 용량의 안드로겐형 스테로이드를 투여한다. 이런 범위의 용량은 치료요법적 반응을 달성하는데 충분하다. 하지만, 특정 환자에 가장 적합한 용량은 경험적으로(예, 전달 용량을 변화시키고, 성욕, 성기능, 분위기, 전반적인 만족감 등에 대한 효과를 평가하여) 결정할 수 있다. 따라서, 호르몬 감수성에서 자연적인 변이로 인해, 정확한 용량은 대략 15 내지 400ng/dl의 전체 테스토스테론 혈청 수준, 또는 대략 0.5 내지 15pg/ml의 자유 테스토스테론 혈청 수준에 상응하는 특정 환자에 대한 생리 반응 결과를 구하는 것만큼 중요하지는 않다.

다음의 실시예는 본원에 개시된 발명의 다양한 측면을 설명하기 위한 것으로, 본 발명을 한정하지 않는다. 당업자에 의해 균등한 것으로 간주되는 본 발명의 다른 측면 또한 본 발명의 범주에 속한다.

### 실시예 1

20 내지 55세의 외과적 폐경기 여성에서, 경구 에스트로겐과 경피 테스토스테론은 다음과 같이 투여한다. 에스트로겐은 0.625 내지 2.5mg 일일 분량의 공액된 말 에스트로겐(Permarin<sup>®</sup> 정제)으로 구성된다. 경피 테스토스테론은 일주일에 2번 씩 복부에 부착되고 300 $\mu$ g/day의 전달속도를 보유하는 매트릭스형 경피 패치로 투여한다. 공동투여의 지속기간은 12주다. 12주후, 상기 섭생은 공액된 말 에스트로겐 단독 투여에 비하여 성적 기능, 분위기, 만족감을 향상시켰다.

Endocrine Sciences(Calabassas Hills, CA)에 의해 상기 섭생에서 측정된 혈청 호르몬 수준은 다음의 범위: 전체 테스토스테론(15.5 내지 254.3ng/dl), 자유 테스토스테론(1.7 내지 33.7pg/ml), 생체이용가능한 테스토스테론(2.3 내지 71 ng/dl), 에스트라디올(5 내지 280 pg/ml), 에스트론(8 내지 410pg/ml)내에 있는 것으로 밝혀졌다. 성호르몬 결합글로불린 수준의 범위는 62.7 내지 563 nmol/l인데, 본원에서 "상승된" · "실질적으로 상승된"의 정의에 따라 92%는 상승된 것이고, 48%는 실질적으로 상승된 것이다. 경구 에스트로겐과 경피 테스토스테론의 섭생에 따른 여성중 73%가 당분야에서 일반적으로 인정되는 정상 범위의 상한선인 80ng/dl을 초과하는 전체 테스토스테론 수준을 달성하였다. 대조적으로, 78%가 6.8pg/ml(Endocrine Sciences에서 정한 정상 범위의 상한선)미만의 자유 테스토스테론 수준을 보유하고, 97%가 치료요법적으로 수용가능한 범위이내인 것으로 간주되는 15pg/ml 미만의 자유 테스토스테론 수준을 보유하였다. 유사하게, 여성 중 68%가 12.7ng/dl(Endocrine Sciences에서 정한 정상 범위의 상한선)미만의 생체이용가능한 테스토스테론 수준을 보유하고, 97%가 치료요법적으로 수용가능한 범위이내인 것으로 간주되는 35ng/dl 미만의 자유 테스토스테론 수준을 보유하였다.

### 실시예 2

안드로겐형 화합물과 에스트로겐 화합물의 복합체는 다음의 섭생에 따라 자연적 폐경기 여성에게 투여할 수 있다:

안드로겐형: 소요의 테스토스테론 혈청 수준을 달성하기 위하여 필요한 침투 강화물질을 선택적으로 함유하는 적당한 담체, 예를 들면 크림 또는 연고에서 테스토스테론의 국소 투여. 안드로겐형 크림은 세틸 에스테르, 세틸 알코올, 백색 왁스, 글리세릴 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 메틸 스테아레이트, 벤질 알코올, 소디움 라우릴 살피아트, 글리세린, 미네랄 오일을 포함할 수 있다. 크림 1g당 대략 400 $\mu$ g 테스토스테론을 함유한다. 1g 크림은 수면시간동안 피부 또는 복부에 바른다. 획득된 자유 테스토스테론의 혈청 농도의 범위는 0.5-15pg/ml이고, 획득된 전체 테스토스테론 범위는 30-250ng/dl이다.

테스토스테론의 투여량을 조절하기 위하여, 분량조절장치를 활용할 수도 있다. 증상 완화(성욕 회복)에 기초하여, 또는 소요의 자유 테스토스테론 혈청 농도를 달성하기 위하여 분량을 조정할 수 있다. 증상완화의 범위는 1-20pg/ml 자유 혈청 테스토스테론이다.

에스트로겐 화합물: 경구 공액된 말 에스트로겐 정제는 0.625mg/day의 시작 분량으로 투여할 수 있다. 필요한 경우, 분량은 증상의 좀더 효과적인 조절을 위해 1.25mg/day로 상향조정하거나, 또는 혈관운동신경 증상이 진정됨에 따라 뼈와 혈청의 지질 이점을 유지하기 위하여 0.3mg/day로 하향조정한다.

손상되지 않은 자궁을 갖는 여성에서, 무절제한 에스트로겐 대체 요법에 의해 유발될 수 있는 자궁내막 증식증을 피하기 위하여 혈청에는 충분한 양의 프로게스테론이 존재하여야 한다.

통합 호르몬 섭생의 효과는 투여후 첫 6주내에 환자가 인식할 수 있지만, 반응은 다양하게 나타난다. 일반적으로, 호르몬은 건강 유지를 위해 장기적으로 투여한다.

### 실시예 3

안드로겐형 화합물과 에스트로겐 화합물은 연약함과 관련된 징후와 증상, 예를 들면 뼈의 상실, 근육부피와 기능의 상실, 인식 활동 감소, 에너지 감소를 완화하기 위하여 폐경기이후 여성에게 투여할 수 있다.

안드로겐형: 매월 150mg 테스토스테론 에난테이트의 근육내 주사. 테스토스테론 에난테이터는 참깨 오일에서 ml당 200mg를 함유하도록 제조할 수 있다. 150mg 테스토스테론 에난테이트를 제공하기 위하여, 주사되는 분량은 0.75ml이다.

에스트로겐: 경구 에스트로겐은 0.3 내지 3.0mg/day 범위로 투여한다.

치료의 효과가 바람직하고 임상의로부터 적절하다는 판단을 받는 동안 투여를 실시한다.

### 실시예 4

안드로겐형 화합물과 에스트로겐 화합물은 미성숙 난소부전 여성, 예를 들면 40대 이전에 난소 기능이 완전히 정지된 여성에게 투여할 수 있다.

안드로겐형: 메틸테스토스테론은 1mg/day의 분량을 구강 루트로 전달하여, 50 내지 300ng/dl 혈청 수준의 테스토스테론에 의해 발휘되는 향상과 대등한 성적 기능의 향상을 달성할 수 있다. 구강 정제는 약물총과 생-접착총(각각 50mg)으로 구성되는 이중총 정제다. 약물총의 조성(중량 퍼센트)은 2% 메틸테스토스테론, 0.75% 마그네슘 스테아레이트, 0.1% FD&C 엘로우 #6, 24% Klucel HXF, 73.15% 만니톨이다. 생-접착총의 조성(중량 퍼센트)은 69.25% 폴리에틸렌 옥사이드, 30% 카르보머 934P, 0.75% 마그네슘 스테아레이트이다. 상기 정제의 접착면은 위턱의 치은에 고정되고, 정제의 약물면은 가로놓인 구강 점막에 접한다. 정제가 시간추이동안 분해되면서, 약물은 경점막으로 흡수된다. 정제는 아침식사후 일일 1회 복용한다.

에스트로겐: Estrace<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb Co., 정제 형태의 경구 미세 에스트라디올 산물은 폐경기 증상을 완화하고 뼈 손실을 예방하기 위하여 2mg/day의 용량으로 투여할 수 있다.

또한, 메드록시프로게스테론 아세테이트와 같은 프로제스틴은 자궁내막 부육형성(sloughing)을 유도하기 위하여 매월 마지막 10일동안 5mg/day 분량으로 경구 투여할 수 있다.

일차적으로, 상기 실시예는 필요성에 기초하여 보충물질을 제공하기 위한 안드로겐형 스테로이드의 전달에 관하지만, 이의 투여는 에스트로겐 제형의 경구 투여와 동시에 실시한다.

### 발명의 효과

본 발명은 안드로겐과 에스트로겐과 같은 성호르몬을 여성에 투여하기 위한 방법 및 키트를 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 안드로겐형 호르몬 결핍에 따른 증상을 완화하기 위하여 SHBG 수준이 상승된 여성에 안드로겐형 스테로이드를 비-경구 투여하기 위한 방법 및 키트를 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 경구 에스트로겐을 복용하고 있는 여성에 안드로겐형 스테로이드를 비-경구 투여하기 위한 방법 및 키트를 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 경구 투여되는 에스트로겐 및 비-경구 투여되는 안드로겐형 스테로이드를 공동투여하기 위한 방법 및 키트를 제공한다. 에스트로겐 및/또는 안드로겐형 스테로이드를 투여하기 위한 이들 방법 및 키트는 건강, 성기능, 만족감을 향상시키는데 유용한 것으로 밝혀졌다.

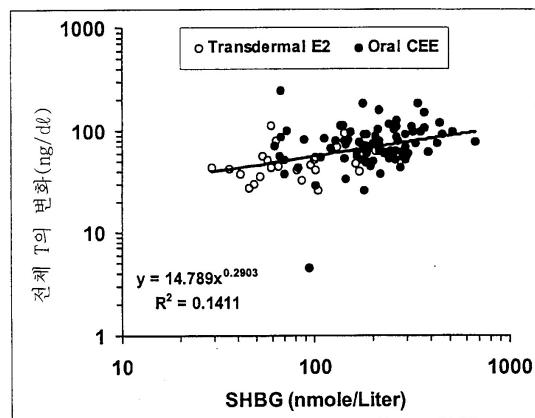
### 도면의 간단한 설명

도1은 경피 에스트라디올 또는 경구 공액된 말 에스트로겐을 부수적으로 복용한 환자에 경피 테스토스테론 패치(300 $\mu$ g/day 전달)의 도포 동안 전체 테스토스테론 수준 대 SHBG 기저 수준의 변화를 도시한다.

도2는 경피 에스트라디올 또는 경구 공액된 말 에스트로겐을 부수적으로 복용한 환자에 경피 테스토스테론 패치(300 $\mu$ g/day 전달)의 도포동안 자유 테스토스테론 수준 대 SHBG 기저 수준의 변화를 도시한다.

### 도면

## 도면1



## 도면2

