

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091682 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.01.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/568* (2006.01)
A61M 5/20 (2006.01)
A61M 5/30 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.02.01

(54) СПОСОБЫ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ

(31) 62/625,653; 62/756,976

(32) 2018.02.02; 2018.11.07

(33) US

(86) PCT/US2019/016373

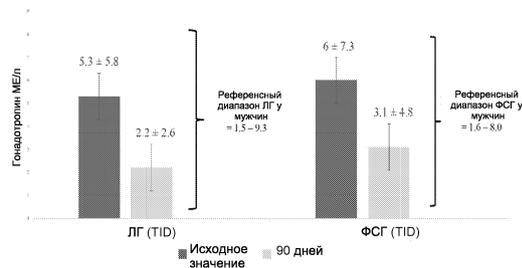
(87) WO 2019/152854 2019.08.08

(71) Заявитель:
АЦЕРУС БИОФАРМА ИНК. (СА)

(72) Изобретатель:
Вестфилд Гервин, Цвирко Марго,
Рамасами Ранджит (US), Брайсон
Натан (СА)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (РУ)

(57) Предложены способы и системы для предотвращения или снижения побочных эффектов заместительной терапии тестостероном (TRT) посредством введения состава, содержащего тестостерон, несколько раз в день. Способы согласно настоящему изобретению, подходящие для мужчин, которые не переносят предшествующие режимы TRT, например, так как они хотят попытаться зачать ребенка или подвержены риску развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, чтобы получить лечение посредством TRT.



A1

202091682

202091682

A1

СПОСОБЫ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно § 119(e) 35 Свода законов США на основании предварительной заявки на патент США № 62/625653, поданной 2 февраля 2018 г., и предварительной заявки на патент США № 62/756976, поданной 7 ноября 2018 г. Обе вышеупомянутые предварительные заявки полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее описание в целом направлено на заместительную терапию тестостероном (ТРТ) и, в частности, на способы и системы для предотвращения или уменьшения побочных эффектов ТРТ путем введения композиции тестостерона несколько раз в день.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Тестостерон представляет собой анаболический стероид и основной мужской половой гормон, способствующий развитию мужских репродуктивных тканей, таких как простата и яички. Он может активировать андрогенные рецепторы в его неизменной форме, или может быть превращен в 5 α -дигидротестостерон (ДГТ) ферментом 5 α -редуктазой перед связыванием с андрогенным рецептором. После связывания комплекс рецептор-гормон перемещается в ядро клетки, изменяя специфические генные последовательности в клеточной ДНК и модифицируя ее транскрипцию, чтобы стимулировать синтез белков, которые образуют ткани, чувствительные к тестостерону.

Одним из нескольких репродуктивных процессов у мужчин, которые зависят от тестостерона, является сперматогенез, при котором первичные зародышевые клетки, известные как сперматогонии, делятся с образованием сперматоцитов, которые образуют молодые сперматозоиды, известные как сперматиды, которые созревают в полностью взрослые спермии, известные как сперматозоиды. Достаточные уровни тестостерона особенно важны на заключительной стадии созревания сперматид и для обеспечения нормального качества спермы (то есть количество сперматозоидов не менее 20 миллионов сперматозоидов на миллилитр спермы).

Низкий уровень тестостерона, также известный как низкий Т или гипогонадизм, представляет собой состояние, при котором яички вырабатывают недостаточное

количество тестостерона, и определяется как уровень общего тестостерона в сыворотке менее 300 нанограмм на децилитр (нг/дл). Более 10% мужчин во всем мире имеют низкий уровень тестостерона, причем более высокая частота наблюдается у пожилых людей, хронически больных и тех, кто подвержен различным другим модифицируемым факторам риска, таким как ожирение и диабет. Недостаток тестостерона связан с широким спектром других негативных последствий для здоровья у мужчин, включая снижение мышечной массы, минеральной плотности костей и гематокрита и концентрации гемоглобина; меньшую предстательную железу; и снижение энергии и сексуальной функции по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем тестостерона. В частности, низкие уровни тестостерона могут привести к олигозооспермии (количество сперматозоидов в сперме ниже нормы) или даже к азооспермии (отсутствие сперматозоидов в сперме).

В последние годы заместительная терапия тестостероном (ТРТ), в которой фармацевтическую композицию, содержащую тестостерон или его соль, сложный эфир или пролекарство, вводят любым из нескольких известных способов, представляет собой стандартное лечение низкого уровня тестостерона. Современные системы доставки для ТРТ включают трансдермальные гели и пластыри, композиции для инъекции и подкожные гранулы длительного действия.

Хотя было показано, что ТРТ повышает уровни тестостерона в сыворотке до нормального уровня и улучшает минеральную плотность костей у пациентов, объем простаты, энергию и сексуальную функцию, терапия может подавлять гонадотропины гипофиза, особенно фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), что может привести к снижению объема яичка и соответствующему нарушению сперматогенеза, качества спермы (т.е. олигозооспермии или азооспермии) и, следовательно, фертильности. Различные лекарственные средства, в том числе цитрат кломифена, анастрозол и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), иногда вводили для противодействия этим эффектам, но эти лекарственные средства также имеют различные нежелательные побочные эффекты, включая снижение либидо и гинекомастию.

Кроме того, безопасность ТРТ остается главной проблемой. Большинство режимов доставки ТРТ, особенно инъекция сложных эфиров тестостерона, могут повышать концентрацию гемоглобина и гематокрит у пациентов, что может привести к состоянию, известному как вторичная полицитемия. Полицитемия без коррекции может привести к таким осложнениям, как желтуха, зуд, кровоизлияние в мозг, тромбоз и кровотечение.

Кроме того, повышенные уровни гематокрита связаны с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Из-за этих и других недостатков варианты лечения для мужчин, страдающих низким уровнем тестостерона, которые являются безопасными и эффективными, остаются ограниченными, особенно для мужчин, уже подверженных риску одного или более отрицательных побочных эффектов ТРТ. Таким образом, в данной области существует значительная и давняя потребность в способах лечения низкого уровня тестостерона, которые повышают уровни тестостерона в сыворотке и количество сперматозоидов у пациентов до нормальных уровней, в то же время смягчая или устраняя небезопасные и/или нежелательные эффекты, возникающие в результате подавления ФСГ и ЛГ и повышенных уровней гемоглобина и гематокрита.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Одним аспектом настоящего изобретения является способ введения тестостерона пациенту, который подвержен риску или которому необходимо избежать по меньшей мере одного побочного эффекта, связанного с заместительной терапией тестостероном (TRT) или дефицитом гонадотропина гипофиза, причем способ включает пульсирующее введение тестостерона пациенту, при котором побочный эффект выбран из группы, состоящей из азооспермии, олигозооспермии, снижения либидо, гинекомастии, сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистого осложнения.

В вариантах реализации каждую дозу можно вводить не менее чем через три часа и не более чем через 24 часа непосредственно после предшествующей дозы.

В вариантах реализации способ введения может быть выбран из группы, состоящей из перорального пульсирующего введения, трансдермального пульсирующего введения, трансмукозального пульсирующего введения и пульсирующей инъекции. Способ введения может представлять собой, но не обязательно, трансмукозальное пульсирующее введение. Тестостерон можно, но не обязательно, вводить на слизистую оболочку носа пациента в форме геля, содержащего тестостерон.

В вариантах реализации тестостерон можно вводить пациенту по меньшей мере в двух дозах в день. Тестостерон можно, но не обязательно, вводить пациенту по меньшей мере в трех дозах в день. Тестостерон можно, но не обязательно, вводить пациенту по меньшей мере в четырех дозах в день.

В вариантах реализации пульсирующее введение может включать введение нескольких доз, и каждая доза содержит от примерно 5 мг до примерно 15 мг тестостерона. Каждая доза может содержать, но не обязательно, примерно 11 мг тестостерона.

5 В вариантах реализации общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, может составлять от примерно 10 мг до примерно 120 мг. Общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, может, но не обязательно, составлять от примерно 20 до примерно 40 мг.

10 В вариантах реализации способ может не включать введение какого-либо лекарственного средства, выбранного из группы, состоящей из цитрата кломифена, анастрозола и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

Другим аспектом настоящего изобретения является обеспечение способа лечения полового расстройства у мужчины, причем этот способ включает пульсирующее введение тестостерона мужчине, причем половое расстройство выбрано из группы, состоящей из азооспермии, олигозооспермии, снижения либидо и гинекомастии.

15 В вариантах реализации пульсирующее введение может включать введение нескольких доз, и каждую дозу вводят не менее чем через три часа и не более чем через 24 часа непосредственно после предшествующей дозы.

20 В вариантах реализации способ введения может быть выбран из группы, состоящей из перорального пульсирующего введения, трансдермального пульсирующего введения, трансмукозального пульсирующего введения и пульсирующей инъекции. Способ введения может представлять собой, но не обязательно, трансмукозальное пульсирующее введение. Тестостерон можно, но не обязательно, вводить на слизистую оболочку носа пациента в форме геля, содержащего тестостерон. Гель, содержащий тестостерон, можно, но не обязательно, вводить пациенту по меньшей мере в двух дозах в день. Гель, содержащий

25 тестостерон, можно, но не обязательно, вводить пациенту по меньшей мере в трех дозах в день. Гель, содержащий тестостерон, можно, но не обязательно, вводить пациенту по меньшей мере в четырех дозах в день.

30 В вариантах реализации пульсирующее введение может включать введение нескольких доз, и каждая доза содержит от примерно 5 мг до примерно 15 мг тестостерона. Каждая доза может содержать, но не обязательно, примерно 11 мг тестостерона.

В вариантах реализации общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, может составлять от примерно 10 мг до примерно 120 мг. Общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, может составлять от примерно 20 мг до примерно 40 мг.

5 В вариантах реализации способ может не включать введение какого-либо лекарственного средства, выбранного из группы, состоящей из цитрата кломифена, анастрозола и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

10 Другим аспектом настоящего изобретения является способ предотвращения или смягчения побочного эффекта, связанного с заместительной терапией тестостероном (TRT) или дефицитом гонадотропина гипофиза у пациента, причем способ включает пульсирующее введение тестостерона пациенту, при котором побочный эффект выбран из группы, состоящей из азооспермии, олигозооспермии, снижения либидо, гинекомастии, сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистого осложнения.

15 В вариантах реализации пульсирующее введение может включать введение нескольких доз, и каждую дозу вводят не менее чем через три часа и не более чем через 24 часа непосредственно после предшествующей дозы.

20 В вариантах реализации способ введения может быть выбран из группы, состоящей из перорального пульсирующего введения, трансдермального пульсирующего введения, трансмукозального пульсирующего введения и пульсирующей инъекции. Способ введения может представлять собой, но не обязательно, трансмукозальное пульсирующее введение. Тестостерон можно, но не обязательно, вводить на слизистую оболочку носа пациента в форме геля, содержащего тестостерон. Гель, содержащий тестостерон, можно, но не обязательно, вводить пациенту по меньшей мере в двух дозах в день. Гель, содержащий тестостерон, можно, но не обязательно, вводить пациенту по меньшей мере в трех дозах в день. Гель, содержащий тестостерон, можно, но не обязательно, вводить пациенту по меньшей мере в четырех дозах в день.

В вариантах реализации пульсирующее введение может включать введение нескольких доз, и каждая доза содержит от примерно 5 мг до примерно 15 мг тестостерона. Каждая доза может содержать, но не обязательно, примерно 11 мг тестостерона.

30 В вариантах реализации общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, может составлять от примерно 10 мг до примерно 120 мг. Общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, может, но не обязательно, составлять от примерно 20 до примерно 40 мг.

В вариантах реализации способ может дополнительно включать прекращение режима TRT перед стадией введения.

В вариантах реализации способ может не включать введение какого-либо лекарственного средства, выбранного из группы, состоящей из цитрата кломифена, анастрозола и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

Другой аспект настоящего изобретения обеспечивает способ повышения по меньшей мере одного из уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и общего количества подвижных сперматозоидов (TMSC) у пациента, включающий пульсирующее введение пациенту тестостерона.

10 В вариантах реализации пульсирующее введение может включать введение нескольких доз, и каждую дозу вводят не менее чем через три часа и не более чем через 24 часа непосредственно после предшествующей дозы.

В вариантах реализации способ введения может быть выбран из группы, состоящей из перорального пульсирующего введения, трансдермального пульсирующего введения, трансмукозального пульсирующего введения и пульсирующей инъекции. Способ введения может представлять собой, но не обязательно, трансмукозальное пульсирующее введение. Тестостерон можно, но не обязательно, вводить на слизистую оболочку носа пациента в форме геля, содержащего тестостерон. Гель, содержащий тестостерон, можно, но не обязательно, вводить пациенту по меньшей мере в двух дозах в день. Гель, содержащий тестостерон, можно, но не обязательно, вводить пациенту по меньшей мере в трех дозах в день. Гель, содержащий тестостерон, можно, но не обязательно, вводить пациенту по меньшей мере в четырех дозах в день.

В вариантах реализации пульсирующее введение может включать введение нескольких доз, и каждая доза содержит от примерно 5 мг до примерно 15 мг тестостерона. Каждая доза может содержать, но не обязательно, примерно 11 мг тестостерона.

В вариантах реализации общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, может составлять от примерно 10 мг до примерно 120 мг. Общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, может, но не обязательно, составлять от примерно 20 до примерно 40 мг.

В вариантах реализации способ может не включать введение какого-либо лекарственного средства, выбранного из группы, состоящей из цитрата кломифена, анастрозола и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

5 Другим аспектом настоящего изобретения является обеспечение способа лечения пациента, нуждающегося в заместительной терапии тестостероном (TRT), включающего пульсирующее введение тестостерона пациенту по меньшей мере в N дозах в день, где N представляет собой целое число, равное четырем или более.

В вариантах реализации N может представлять собой целое число, равное пяти или более. N может представлять собой, но необязательно, целое число, равное шести или более. N
10 может представлять собой, но необязательно, целое число, равное семи или более. N может представлять собой, но необязательно, целое число, равное восьми или более.

В вариантах реализации каждая доза может содержать от примерно 5 мг до примерно 15 мг тестостерона. Каждая доза может содержать, но не обязательно, примерно 11 мг тестостерона.

15 В вариантах реализации общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, может составлять от примерно 10 мг до примерно 120 мг. Общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, может, но не обязательно, составлять от примерно 20 до примерно 40 мг.

В вариантах реализации режим введения может представлять собой трансмукозальное
20 пульсирующее введение. Тестостерон можно, но не обязательно, вводить на слизистые оболочки носа. По меньшей мере одна доза может, но не обязательно, включать по меньшей мере две субдозы, при этом по меньшей мере одну субдозу вводят в каждую из двух ноздрей пациента. Каждая субдоза может, но не обязательно, содержать приблизительно равное количество тестостерона. По меньшей мере одна субдоза может, но не обязательно,
25 содержать количество тестостерона, отличающееся от количества тестостерона в другой субдозе.

В вариантах реализации любого из вышеперечисленных способов после по меньшей мере примерно двух недель лечения по меньшей мере одно из следующего может быть справедливым: (i) уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у пациента
30 составляет от примерно 1,5 МЕ/л до примерно 12,4 МЕ/л; (ii) уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) у пациента составляет по меньшей мере примерно 1,80 МЕ/л; (iii) гематокрит

пациента составляет менее примерно 60%; и (iv) уровень гемоглобина у пациента составляет менее примерно 20,0 г/дл.

Преимущества настоящего изобретения будут очевидны из приведенного в настоящем документе описания. Описанные в настоящем документе варианты реализации и конфигурации не являются ни полными, ни исчерпывающими. Следует понимать, что в других вариантах реализации настоящего изобретения возможно применение, по отдельности или в комбинации, одного или более признаков, изложенных выше или подробно описанных ниже.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

10 Фигура 1 представляет собой иллюстрацию дизайна исследования, использованного для получения экспериментальных результатов примера 1.

Фигура 2 представляет собой график средних концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) у субъектов исследования из примера 1, которые получали состав, содержащий тестостерон, интраназально два раза в день (BID) в начале исследования и на 90 день.

Фигура 3 представляет собой график средних уровней тестостерона в сыворотке у субъектов исследования из примера 1, которые получали состав, содержащий тестостерон, интраназально BID на 90 день.

20 Фигура 4 представляет собой график средних концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) у субъектов исследования из примера 1, которые получали состав, содержащий тестостерон, интраназально три раза в день (TID) в начале исследования и через 90 дней.

25 Фигура 5 представляет собой график средних уровней тестостерона в сыворотке у субъектов исследования из примера 1, которые получали состав, содержащий тестостерон, интраназально TID на 90 день.

Фигуры 6А, 6В и 6С представляют собой графики средних уровней тестостерона в сыворотке субъектов исследования из примера 1 по сравнению с исходным уровнем до исследования на 90, 180 и 360 день соответственно.

Фигуры 7А, 7В и 7С представляют собой графики средних уровней тестостерона в сыворотке, концентраций ФСГ и ЛГ и параметров спермы, соответственно, у субъектов исследования из примера 2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Используемые в настоящем документе фразы «по меньшей мере один», «один или более», «или» и «и/или» являются открытыми выражениями, которые одновременно являются конъюнктивными и дизъюнктивными. Например, каждое из выражений «по меньшей мере одно из А, В и С», «по меньшей мере одно из А, В или С», «одно или более из А, В и С», «одно или более из А, В или С», «А, В и/или С» и «А, В или С» обозначают только А, только
10 В, только С, А и В вместе, А и С вместе, В и С вместе или А, В и С вместе.

Используемый в настоящем документе термин «пульсирующее введение» и связанные с ним термины относятся к способам введения лекарственного средства пациенту, которые приводят к пульсирующему профилю дозирования.

Используемый в настоящем документе термин «пульсирующий профиль дозирования» и
15 связанные с ним термины относятся к профилям дозирования, характеризующимся чередованием периодов относительно низких концентраций лекарственного средства у пациента и относительно высоких концентраций лекарственного средства у пациента.

Варианты реализации настоящего изобретения относятся к способам введения заместительной терапии тестостероном (TRT) пациентам, нуждающимся в этом, и, в
20 частности, пациентам, которым необходимо избегать азооспермии, олигозооспермии, снижения либидо, гинекомастии или других побочных эффектов, связанных с обычными способами TRT, при этом способы включают пульсирующее введение составов, содержащих тестостерон. Варианты реализации настоящего изобретения также относятся к способам поддержания функции яичек, качества спермы и/или фертильности у пациента
25 мужского пола, страдающего низким уровнем тестостерона, причем способы включают пульсирующее введение составов, содержащих тестостерон. Варианты реализации настоящего изобретения дополнительно относятся к способам введения TRT пациентам с повышенными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, причем способы включают пульсирующее введение составов, содержащих тестостерон. Способы согласно
30 настоящему изобретению снижают известные или предполагаемые риски, связанные с TRT, и, как результат, мужчины, которые могут быть подвержены риску или желают снизить риск азооспермии, олигозооспермии, снижения либидо, гинекомастии, сердечно-

сосудистых заболеваний или других побочных эффектов, связанных с традиционными способами TRT, могут получить преимущества TRT. В качестве неограничивающего примера мужчины, которые хотят снизить риск азооспермии, олигозооспермии и/или снижения либидо, могут включать мужчин, которые хотят попытаться зачать ребенка и которым, следовательно, требуется нормальное качество спермы и, следовательно, фертильность.

Режимы пульсирующего дозирования согласно вариантам реализации настоящего изобретения могут приводить к периодам, в течение которых уровень тестостерона в сыворотке пациента составляет менее примерно 600 нг/дл, менее примерно 550 нг/дл, менее примерно 500 нг/дл, менее чем примерно 450 нг/дл, менее примерно 400 нг/дл, менее примерно 350 нг/дл, менее примерно 300 нг/дл, менее примерно 250 нг/дл, менее примерно 200 нг/дл, менее примерно 150 нг/дл, менее примерно 100 нг/дл или менее примерно 50 нг/дл, или, в качестве альтернативы, любое целочисленное значение менее примерно 600 нг/дл. Режимы пульсирующего дозирования согласно вариантам реализации настоящего изобретения могут приводить к периодам, в течение которых уровень тестостерона в сыворотке пациента находится в нормальном диапазоне, например, более примерно 300 нг/дл, более примерно 350 нг/дл, более примерно 400 нг/дл, более примерно 450 нг/дл, более примерно 500 нг/дл, более примерно 550 нг/дл, более примерно 600 нг/дл, более примерно 650 нг/дл, более примерно 700 нг/дл, более примерно 750 нг/дл или более примерно 800 нг/дл, или, в качестве альтернативы, любое целочисленное значение более примерно 300 нг/дл.

Режимы пульсирующего дозирования согласно вариантам реализации настоящего изобретения могут приводить к циклу между низким уровнем тестостерона в сыворотке у пациента и высоким уровнем тестостерона у пациента; в качестве неограничивающего примера, этот цикл может повторяться один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день или более восьми раз в день, то есть у пациента может быть высокий и/или низкий уровень тестостерона в сыворотке один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь или более восьми раз в день. Другими словами, цикл между низким уровнем тестостерона в сыворотке у пациента и высоким уровнем тестостерона в сыворотке у пациента может иметь период менее примерно 24 часов, менее примерно двенадцати часов, менее примерно восьми часов, менее примерно шести часов, менее примерно 4,8 часа, менее примерно четырех часов, менее примерно 3,4 часа или менее примерно трех часов.

Режимы пульсирующего дозирования согласно вариантам реализации настоящего изобретения можно вводить любым подходящим путем введения, включая, но не ограничиваясь, пероральное введение, трансдермальное введение, трансмукозальное введение и инъекции. В предпочтительном варианте реализации тестостерон вводят 5 пациенту посредством пульсирующего трансмукозального введения и особенно посредством пульсирующего интраназального введения, т.е. пульсирующего введения на слизистые оболочки носа. Предпочтительным составом для доставки тестостерона в этом варианте реализации является NATESTO®, форма TRT, которую вводят интраназально 10 мужчинам, страдающим низким уровнем тестостерона, и которая позволяет избежать побочных эффектов, характерных для других способов доставки TRT. Помимо смягчения или устранения неблагоприятных побочных эффектов, преимущества применения NATESTO® в сочетании со способами согласно настоящему изобретению включают легкость доставки; отсутствие игл; и особенно снижение риска случайного введения дозы 15 другим людям, кроме пациента, то есть женщинам или детям, которые особенно восприимчивы к трансдермальным системам.

В вариантах реализации настоящего изобретения состав, содержащий тестостерон, в форме геля может быть введен пациенту, нуждающемуся в этом, путем пульсирующего введения на слизистую оболочку носа пациента. Гель можно вводить только на слизистую оболочку 20 носа в левой ноздре пациента, только на слизистую оболочку носа в правой ноздре пациента или на слизистую оболочку носа в левой и правой ноздре пациента.

В вариантах реализации настоящего изобретения состав, содержащий тестостерон, в форме геля может быть введен пациенту, нуждающемуся в этом, путем пульсирующего введения в часть тела пациента, отличную от слизистой оболочки носа. В качестве неограничивающего примера гель можно вводить перорально, трансдермально, путем 25 инъекции или нанесения на слизистые оболочки пациента, отличные от слизистой оболочки носа.

В вариантах реализации настоящего изобретения состав, содержащий тестостерон, в форме, отличной от геля, может быть введен пациенту, нуждающемуся в этом, путем пульсирующего введения на слизистую оболочку носа пациента. В качестве неограничивающего примера составы, содержащие тестостерон, в данных вариантах 30 реализации могут иметь форму раствора, суспензии, крема, мази, пасты и/или порошка.

В вариантах реализации настоящего изобретения состав, содержащий тестостерон, в форме, отличной от геля, может быть введен пациенту, нуждающемуся в этом, путем

пульсирующего введения в часть тела пациента, отличную от слизистой оболочки носа. В качестве неограничивающего примера составы, содержащие тестостерон, в данных вариантах реализации могут иметь форму таблетки, капсулы, состава с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, крема, мази, пасты и/или порошка. В качестве неограничивающего примера состав, содержащий тестостерон, не имеющий форму геля, можно вводить перорально, трансдермально, путем инъекции или нанесения на слизистые оболочки пациента, отличные от слизистой оболочки носа.

В вариантах реализации настоящего изобретения состав, содержащий тестостерон, можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день или более восьми раз в день. В предпочтительных вариантах реализации состав, содержащий тестостерон, вводят пациенту два раза в день или три раза в день.

В вариантах реализации настоящего изобретения пациент, нуждающийся в TRT, может получать от примерно 1 мг до примерно 31 мг тестостерона на дозу, более предпочтительно от примерно 2 мг до примерно 29 мг тестостерона на дозу, более предпочтительно от примерно 3 мг до примерно 27 мг тестостерона на дозу, более предпочтительно от примерно 4 мг до примерно 25 мг тестостерона на дозу, более предпочтительно от примерно 5 мг до примерно 23 мг тестостерона на дозу, более предпочтительно от примерно 6 мг до примерно 21 мг тестостерона на дозу, более предпочтительно от примерно 7 мг до примерно 19 мг тестостерона на дозу, более предпочтительно от примерно 8 мг до примерно 17 мг тестостерона на дозу, более предпочтительно от примерно 9 мг до примерно 15 мг тестостерона на дозу, более предпочтительно от примерно 10 мг до примерно 13 мг тестостерона на дозу и наиболее предпочтительно примерно 11 мг тестостерона на дозу. В дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения пациент, нуждающийся в TRT, может получать общую суточную дозу тестостерона от примерно 2 мг до примерно 53 мг, более предпочтительно от примерно 7 мг до примерно 48 мг, более предпочтительно от примерно 12 мг до примерно 43 мг, более предпочтительно от примерно 17 мг до примерно 38 мг и наиболее предпочтительно от примерно 22 мг до примерно 33 мг. В режимах пульсирующего дозирования согласно настоящему изобретению общая суточная доза может быть распределена, равномерно или неравномерно, между двумя или более отдельными пульсирующими дозами в день; аналогично, индивидуальная доза может быть введена в одну стадию или может быть разделена, равномерно или неравномерно, на две или более субдозы, например, в качестве

неограничивающего примера, на две равные субдозы, для введения каждой в левую ноздрю и правую ноздрю пациента.

В вариантах реализации настоящего изобретения пациент, страдающий низким уровнем тестостерона, получает TRT, но не получает никаких лекарственных средств, обычно применяемых для ослабления побочных эффектов TRT, таких как цитрат кломифена, анастрозол или хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), при этом, тем не менее, получает преимущество уменьшения или устранения некоторых побочных эффектов TRT. Это преимущество возможно вследствие влияния режимов дозирования согласно настоящему изобретению на гонадотропины гипофиза, особенно фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ).

Авторы настоящего изобретения удивительным образом и неожиданно обнаружили, что варианты реализации настоящего изобретения, в которых пациент получает пульсирующее введение тестостерона по меньшей мере два раза в день, поддерживают нормальные или почти нормальные уровни ФСГ и ЛГ у пациента. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, считается, что варианты реализации настоящего изобретения достигают этого преимущества, вызывая пульсирующее высвобождение гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), что предотвращает любое устойчивое снижение ФСГ и/или ЛГ вследствие короткого периода полувыведения тестостерона в организме. Это преимущество выделяется на фоне традиционных способов TRT, включая и особенно способы местной и трансдермальной доставки, которые, как известно, подавляют гонадотропины гипофиза, включая ФСГ и ЛГ. Поддержание нормальных или близких к нормальным уровням ФСГ и ЛГ у пациента представляет собой решающее преимущество настоящего изобретения по сравнению с традиционными вариантами TRT, по меньшей мере, потому, что нормальные уровни ФСГ и ЛГ позволяют пациенту избежать азооспермии и/или олигозооспермии во время TRT, таким образом сохраняя нормальное количество сперматозоидов, качество спермы и фертильность, что может быть желательно, в качестве неограничивающего примера, для мужчин, которые хотят попытаться зачать ребенка во время TRT.

В вариантах реализации настоящего изобретения уровень ЛГ пациента, получающего тестостерон путем пульсирующего введения, поддерживается на уровне примерно 1,80 МЕ/л или более в течение по меньшей мере примерно двух недель, по меньшей мере примерно одного месяца, по меньшей мере примерно двух месяцев, по меньшей мере примерно трех месяцев, по меньшей мере примерно четырех месяцев, по меньшей мере

примерно пяти месяцев, по меньшей мере примерно шести месяцев, по меньшей мере примерно семи месяцев, по меньшей мере примерно восьми месяцев, по меньшей мере примерно девяти месяцев, по меньшей мере примерно десяти месяцев, по меньшей мере примерно одиннадцати месяцев и/или по меньшей мере примерно одного года. Более того, в вариантах реализации настоящего изобретения уровень ФСГ пациента, получающего тестостерон путем пульсирующего введения, поддерживается на уровне от примерно 1,5 до примерно 12,4 МЕ/л в течение по меньшей мере примерно двух недель, по меньшей мере примерно одного месяца, по меньшей мере примерно двух месяцев, по меньшей мере примерно трех месяцев, по меньшей мере примерно четырех месяцев, по меньшей мере примерно пяти месяцев, по меньшей мере примерно шести месяцев, по меньшей мере примерно семи месяцев, по меньшей мере примерно восьми месяцев, по меньшей мере примерно девяти месяцев, по меньшей мере примерно десяти месяцев, по меньшей мере примерно одиннадцати месяцев и/или по меньшей мере примерно одного года.

В вариантах реализации настоящего изобретения количество сперматозоидов у пациента, получающего тестостерон путем пульсирующего введения, составляет по меньшей мере примерно 5 миллионов сперматозоидов на мл спермы, по меньшей мере примерно 10 миллионов сперматозоидов на мл спермы, по меньшей мере примерно 15 миллионов сперматозоидов на мл спермы, по меньшей мере примерно 20 миллионов сперматозоидов на мл спермы, по меньшей мере примерно 25 миллионов сперматозоидов на мл спермы, по меньшей мере примерно 30 миллионов сперматозоидов на мл спермы, по меньшей мере примерно 35 миллионов сперматозоидов на мл спермы, по меньшей мере примерно 40 миллионов сперматозоидов на мл спермы, по меньшей мере примерно 45 миллионов сперматозоидов на мл спермы или по меньшей мере примерно 50 миллионов сперматозоидов на мл спермы. В дополнительных вариантах реализации это количество сперматозоидов поддерживается в течение по меньшей мере примерно двух недель, по меньшей мере примерно одного месяца, по меньшей мере примерно двух месяцев, по меньшей мере примерно трех месяцев (или примерно 90 дней), по меньшей мере примерно четырех месяцев, по меньшей мере примерно пяти месяцев, по меньшей мере примерно шести месяцев (или примерно 180 дней), по меньшей мере примерно семи месяцев, по меньшей мере примерно восьми месяцев, по меньшей мере примерно девяти месяцев (или примерно 270 дней), по меньшей мере примерно десяти месяцев, по меньшей мере примерно одиннадцати месяцев, или по меньшей мере примерно двенадцати месяцев (или примерно 360 дней).

Авторы настоящего изобретения удивительным образом и неожиданно обнаружили, что варианты реализации настоящего изобретения поддерживают уровни гематокрита и гемоглобина пациента в пределах нормальных и/или приемлемых диапазонов. Таким образом, еще одно преимущество настоящего изобретения заключается в его пригодности для применения у пациентов, имеющих один или более факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая, но не ограничиваясь, низкий уровень физической активности, употребление табака, плохое питание, высокое содержание липидов в крови, гипертонию, ожирение, семейный анамнез, диабет, возраст, этническую принадлежность и социально-экономический статус. Это преимущество выделяется на фоне обычных способов TRT, которые, как известно, обладают стимулирующим эритропоэтическим эффектом, который может вызывать полицитемию, которая может проявляться как повышение одного или более из гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов. В вариантах реализации гематокрит пациента, получающего TRT согласно настоящему изобретению, может составлять менее примерно 60%, менее примерно 55%, менее примерно 50%, менее примерно 45% или менее примерно 40% или, в качестве альтернативы, любой целочисленный процент менее примерно 60%. Дополнительно или в качестве альтернативы, концентрация гемоглобина у пациента, получающего TRT в соответствии с настоящим изобретением, может составлять менее примерно 20,0 г/дл, менее примерно 19,0 г/дл, менее примерно 18,0 г/дл, менее примерно 17,0 г/дл, менее примерно 16,0 г/дл, менее примерно 15,0 г/дл, менее примерно 14,0 г/дл, менее примерно 13,0 г/дл или менее примерно 12,0 г/дл или, в качестве альтернативы, любую величину целого числа с десятой частью менее 20,0 г/дл. Такие уровни гематокрита и/или гемоглобина могут поддерживаться, в качестве неограничивающего примера, в течение по меньшей мере примерно двух недель, по меньшей мере примерно одного месяца, по меньшей мере примерно двух месяцев, по меньшей мере примерно трех месяцев, по меньшей мере примерно четырех месяцев, по меньшей мере примерно пяти месяцев, по меньшей мере примерно шести месяцев, по меньшей мере примерно семи месяцев, по меньшей мере примерно восьми месяцев, по меньшей мере примерно девяти месяцев, по меньшей мере примерно десяти месяцев, по меньшей мере примерно одиннадцати месяцев или по меньшей мере примерно одного года.

Следующие ниже экспериментальные примеры служат для дополнительного раскрытия и иллюстрации изобретения, раскрытого в настоящем документе, без ограничения объема изобретения.

Пример 1

Данный пример иллюстрирует, что пульсирующее введение тестостерона с помощью назального геля, содержащего тестостерон (NTG), в соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения обеспечивает преимущества, связанные с уровнями гонадотропина гипофиза, недостижимыми при применении других лекарственных средств экзогенного тестостерона.

Мужчин, страдающих низким уровнем тестостерона, случайным образом распределяли для проведения 90-дневного открытого исследования по определению дозировки. Каждый субъект исследования самостоятельно вводил 4,5% NTG, продаваемый под торговым названием NATESTO®, с применением многоразового дозатора, либо два раза в день («BID», n = 122), либо три раза в день («TID», n = 151). Каждая доза содержала 11 мг тестостерона, то есть каждый субъект получал 22 мг или 33 мг тестостерона в день. Титрование проводили на основании уровней в крови для достижения нормального, или эугонадального, диапазона тестостерона (от 300 до 1050 нг/дл). Образцы сыворотки были получены до исследования и после 90 дней лечения для определения соответствующих уровней гормонов, как показано на фигуре 1. Средние характеристики субъектов исследуемой выборки представлены в таблице 1 ниже.

Таблица 1: Средние характеристики субъектов примера 1

Характеристики (Среднее)	BID/П D	TID	Всего
n=	228	78	306
Возраст (годы)	54,4	54,4	54,4
Раса (%) европеоидная	88,2	89,7	88,6
Масса (кг)	93,2	93,7	93,3
ИМТ (кг/м ²)	29,6	29,9	29,7
Этиология гипогонадизма – первичный (%)	10,7	13,7	11,8
Этиология гипогонадизма – вторичный (%)	87,7	84,3	86,3
Продолжительность гипогонадизма (годы)	4,5	5,0	4,6
Не получавший лечение (%)	43	41	42,5
Уровень общего тестостерона в сыворотке натощак (SD) нг/дл	197,6	210,3	200,8
ДГТ нг/дл	18,8	20,5	19,2
Эстрадиол пг/мл	17,8	19,6	18,2

Более подробные результаты представлены графически на фигурах 2–5. Как показано в таблице 1 и на фигурах 1–5, лечение с применением 4,5% NTG в целом восстанавливало общий тестостерон в сыворотке до эугонадального уровня, и уровни гонадотропинов гипофиза были несколько снижены, но оставались в пределах стандартных и/или нормальных диапазонов для взрослых мужчин. Данные, касающиеся, в частности, гонадотропинов гипофиза, показывают, что пульсирующее введение тестостерона с применением NTG, согласно вариантам реализации настоящего изобретения обеспечивает преимущества, недостижимые при применении других лекарственных средств экзогенного тестостерона. В частности, другие лекарственные средства экзогенного тестостерона, особенно адаптированные для введения путем инъекции, приводят к гораздо большему подавлению гонадотропинов гипофиза. Настоящее изобретение, напротив, обеспечивает меньшее снижение уровней ФСГ и ЛГ у пациентов и, следовательно, может быть подходящим для пациентов, которые нуждаются или хотят иметь данное преимущество, например, мужчины с естественно низким уровнем ФСГ/ЛГ или мужчины, которые хотят попытаться зачать ребенка во время TRT. Данные также предполагают, что пульсирующее введение тестостерона по меньшей мере два раза в день может иметь значительные положительные физиологические эффекты по сравнению с режимами TRT предшествующего уровня техники с потенциалом положительного физиологического воздействия на пациентов с дефицитом тестостерона. Новые варианты лечения, включая, но не ограничиваясь, пульсирующее введение NATESTO®, могут иметь уникальные преимущества в этом отношении.

Кроме того, значения гематокрита и гемоглобина не превышали верхней границы нормального диапазона у большинства пациентов, принявших участие в исследовании примера 1. После исходного скрининга у трех субъектов в группе BID (2,1%) и у пяти субъектов в группе TID (3,0%) значения гематокрита и/или гемоглобина были выше верхней границы нормального диапазона. Ни у одного субъекта не было клинически значимого высокого значения гемоглобина или гематокрита, и ни у одного субъекта не было значения гематокрита после лечения выше 58%. Средние характеристики субъектов исследуемой выборки охарактеризованы в таблице 2 ниже.

Таблица 2: Средние характеристики гематокрита субъектов примера 1

Гематокрит (среднее (СО) %)	<i>BID</i>	<i>TID</i>	<i>Всего</i>
n=	120	152	272
Исходный уровень	44,8 (3,5)	44,7 (3,5)	44,8 (3,5)
n=	119	148	267

День 90	43,5 (3,8)	44,6 (4,0)	44,1 (3,9)
n=	107	137	244
День 180	45,1 (3,6)	45,9 (4,0)	45,6 (3,9)
n=	30	36	66
День 360	45,5 (3,8)	45,2 (3,7)	45,3 (3,7)

Эти данные демонстрируют, что пульсирующее введение NTG два или более раз в день, включая, но не ограничиваясь, NATESTO®, позволяет мужчинам, страдающим низким уровнем тестостерона, достичь нормальных уровней общего тестостерона в сыворотке, не повышая гематологические показатели до клинически значимых значений, и предпочтительно не выше нормальных значений. Таким образом, данные позволяют сделать вывод о том, что пульсирующее введение NTG два или более раз в день, включая, но не ограничиваясь, NATESTO®, имеет уникальную комбинацию безопасности и эффективности, превосходящую таковую у традиционных схем TRT.

Пример 2

- 10 Данный пример иллюстрирует, что пульсирующее введение тестостерона с помощью назального геля, содержащего тестостерон (NTG), в соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения обеспечивает преимущества, связанные с количеством сперматозоидов, недостижимым при применении других лекарственных средств экзогенного тестостерона.
- 15 Исходные показатели тестостерона, ФСГ, ЛГ, спермы, ПЕФ-Q15 и SF-36 были получены у шести мужчин в возрасте 18-55 лет, у всех из которых уровень общего тестостерона в сыворотке составлял менее 350 нг/дл, и они не получали TRT до начала исследования. Каждый из шести мужчин самостоятельно вводил NATESTO® (4,5% NTG) интраназально TID по 11 мг на дозу (т.е. 33 мг в день). Как показано на фигуре 7А, после одного месяца
- 20 терапии все шесть мужчин имели общий уровень тестостерона в сыворотке не менее 379 нг/дл, со средним значением 446,8 нг/дл, а после трех месяцев терапии у четырех из шести мужчин уровень общего тестостерона в сыворотке составлял не менее 300 нг/дл, в среднем 334,5 нг/дл. Как показано на фигуре 7В, после трех месяцев терапии у шести мужчин также средний уровень ЛГ составлял 1,6 МЕ/л и средний уровень ФСГ составлял 1,5 МЕ/л. Кроме
- 25 того, как показано на фигуре 7С, среднее общее количество подвижных сперматозоидов (TMSC) увеличилось с 39,5 миллионов на исходном уровне до 52,0 миллионов после трех месяцев терапии.

Можно применять множество вариаций и модификаций раскрытых вариантов реализации, и можно обеспечить некоторые признаки вариантов реализации, описанных в настоящем документе, без обеспечения других. Такие изменения, модификации и исключения входят в объем настоящего описания, даже если в настоящем документе не указано явно.

5 Настоящее описание в различных вариантах реализации, конфигурациях и аспектах включает компоненты, способы, процессы, системы и/или устройство, по существу, как изображено и описано в настоящем документе, включая различные варианты реализации, подкомбинации и их подмножества. Специалистам в данной области будет понятно, как
10 создавать и применять системы и способы, описанные в настоящем документе, после понимания настоящего описания. Настоящее описание в различных вариантах реализации, конфигурациях и аспектах включает обеспечение устройств и способов при отсутствии элементов, не изображенных и/или описанных в настоящем документе или в различных вариантах реализации, конфигурациях или аспектах настоящего документа, в том числе при
15 отсутствии таких элементов, которые можно применять в предыдущих устройствах или способах, например, для повышения производительности, облегчения и/или снижения стоимости реализации.

Вышеприведенное обсуждение описания было представлено в целях иллюстрации и описания. Вышеизложенное не предназначено для ограничения описания формой или формами, описанными в настоящем документе. В вышеприведенном подробном описании,
20 например, различные признаки описания сгруппированы вместе в один или более вариантов реализации, конфигураций или аспектов для упрощения описания. Признаки вариантов реализации, конфигураций или аспектов настоящего описания могут быть объединены в альтернативных вариантах реализации, конфигурациях или аспектах, отличных от рассмотренных выше. Данный способ согласно настоящему описанию не
25 следует интерпретировать как отражающий намерение, согласно которому заявленное описание требует большего количества признаков, чем явно указано в каждом пункте формулы изобретения. Скорее, как отражено в следующей формуле изобретения, аспекты изобретения находятся не во всех признаках одного вышеупомянутого описанного варианта реализации, конфигурации или аспекта. Таким образом, следующие пункты
30 формулы изобретения включены в данное подробное описание, причем каждый пункт формулы изобретения является отдельным, как отдельный предпочтительный вариант реализации настоящего изобретения.

Более того, хотя описание изобретения включает описание одного или нескольких вариантов реализации, конфигураций или аспектов и определенных вариаций и модификаций, другие вариации, комбинации и модификации находятся в пределах объема изобретения, например, как это может быть в пределах квалификации и знания специалистов в данной области после понимания настоящего раскрытия. Оно предназначено для получения прав, которые включают в себя альтернативные варианты реализации, конфигурации или аспекты в той степени, в которой это разрешено, включая заявленные альтернативные, взаимозаменяемые и/или эквивалентные структуры, функции, диапазоны или стадии, независимо от того, описаны ли такие альтернативные, взаимозаменяемые и/или эквивалентные структуры, функции, диапазоны или стадии в настоящем документе, и без намерения публично раскрыть какой-либо патентуемый материал.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ введения тестостерона пациенту, который подвержен риску или которому необходимо избежать по меньшей мере одного побочного эффекта, связанного с заместительной терапией тестостероном (TRT) или дефицитом гонадотропина гипофиза,
5 при этом способ включает пульсирующее введение тестостерона пациенту, причем побочный эффект выбран из группы, состоящей из азооспермии, олигозооспермии, снижения либидо, гинекомастии, сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистого осложнения.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что каждую дозу вводят не менее чем через три часа
10 и не более чем через 24 часа непосредственно после предшествующей дозы.
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ введения выбран из группы, состоящей из перорального пульсирующего введения, трансдермального пульсирующего введения, трансмукозального пульсирующего введения и пульсирующей инъекции.
4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что способ введения представляет собой
15 трансмукозальное пульсирующее введение.
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что тестостерон вводят на слизистую оболочку носа пациента в форме геля, содержащего тестостерон.
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что тестостерон вводят пациенту по меньшей мере в
двух дозах в день.
- 20 7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что тестостерон вводят пациенту по меньшей мере в трех дозах в день.
8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что тестостерон вводят пациенту по меньшей мере в четырех дозах в день.
9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что пульсирующее введение включает введение
25 нескольких доз, и каждая доза содержит от примерно 5 мг до примерно 15 мг тестостерона.
10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что каждая доза содержит 11 мг тестостерона.
11. Способ по п. 1, отличающийся тем, что общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, составляет от примерно 10 мг до примерно 120 мг.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, составляет от примерно 20 мг до примерно 40 мг.
13. Способ по п. 1, не включающий введение какого-либо лекарственного средства, выбранного из группы, состоящей из цитрата кломифена, анастрозола и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).
- 5
14. Способ лечения полового расстройства у мужчины, при этом данный способ включает пульсирующее введение тестостерона мужчине, причем половое расстройство выбрано из группы, состоящей из азооспермии, олигозооспермии, снижения либидо и гинекомастии.
15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что пульсирующее введение включает введение
- 10 нескольких доз, и каждую дозу вводят не менее чем через три часа и не более чем через 24 часа непосредственно после предшествующей дозы.
16. Способ по п. 14, отличающийся тем, что способ введения может быть выбран из группы, состоящей из перорального пульсирующего введения, трансдермального пульсирующего введения, трансмукозального пульсирующего введения и пульсирующей инъекции.
- 15
17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что способ введения представляет собой трансмукозальное пульсирующее введение.
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что тестостерон вводят на слизистую оболочку носа пациента в форме геля, содержащего тестостерон.
19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что гель, содержащий тестостерон, вводят пациенту
- 20 по меньшей мере в двух дозах в день.
20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что гель, содержащий тестостерон, вводят пациенту по меньшей мере в трех дозах в день.
21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что гель, содержащий тестостерон, вводят пациенту по меньшей мере в четырех дозах в день.
- 25
22. Способ по п. 14, отличающийся тем, что пульсирующее введение включает введение нескольких доз, и каждая доза содержит от примерно 5 мг до примерно 15 мг тестостерона.
23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что каждая доза содержит 11 мг тестостерона.

24. Способ по п. 14, отличающийся тем, что общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, составляет от примерно 10 мг до примерно 120 мг.
25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, составляет от примерно 20 мг до примерно 40 мг.
- 5 26. Способ по п. 14, не включающий введение какого-либо лекарственного средства, выбранного из группы, состоящей из цитрата кломифена, анастрозола и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).
27. Способ предотвращения или смягчения побочного эффекта, связанного с заместительной терапией тестостероном (TRT) или дефицитом гонадотропина гипофиза у
10 пациента, при этом способ включает пульсирующее введение тестостерона пациенту, при этом побочный эффект выбран из группы, состоящей из азооспермии, олигозооспермии, снижения либидо, гинекомастии, сердечно-сосудистого заболевания и сердечно-сосудистого осложнения.
28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что пульсирующее введение включает введение
15 нескольких доз, и каждую дозу вводят не менее чем через три часа и не более чем через 24 часа непосредственно после предшествующей дозы.
29. Способ по п. 27, отличающийся тем, что способ введения может быть выбран из группы, состоящей из перорального пульсирующего введения, трансдермального пульсирующего введения, трансмукозального пульсирующего введения и пульсирующей инъекции.
- 20 30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что способ введения представляет собой трансмукозальное пульсирующее введение.
31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что тестостерон вводят на слизистую оболочку носа пациента в форме геля, содержащего тестостерон.
32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что гель, содержащий тестостерон, вводят пациенту
25 по меньшей мере в двух дозах в день.
33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что гель, содержащий тестостерон, вводят пациенту по меньшей мере в трех дозах в день.
34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что гель, содержащий тестостерон, вводят пациенту по меньшей мере в четырех дозах в день.

35. Способ по п. 27, отличающийся тем, что пульсирующее введение включает введение нескольких доз, и каждая доза содержит от примерно 5 мг до примерно 15 мг тестостерона.
36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что каждая доза содержит 11 мг тестостерона.
37. Способ по п. 27, отличающийся тем, что общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, составляет от примерно 10 мг до примерно 120 мг.
- 5 38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, составляет от примерно 20 мг до примерно 40 мг.
39. Способ по п. 27, дополнительно включающий прекращение режима TRT перед стадией введения.
- 10 40. Способ по п. 27, не включающий введение какого-либо лекарственного средства, выбранного из группы, состоящей из цитрата кломифена, анастрозола и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).
41. Способ повышения по меньшей мере одного из уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и общего количества подвижных сперматозоидов (TMSC) у пациента, включающий пульсирующее введение пациенту тестостерона.
- 15 42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что пульсирующее введение включает введение нескольких доз, и каждую дозу вводят не менее чем через три часа и не более чем через 24 часа непосредственно после предшествующей дозы.
- 20 43. Способ по п. 41, отличающийся тем, что способ введения может быть выбран из группы, состоящей из перорального пульсирующего введения, трансдермального пульсирующего введения, трансмукозального пульсирующего введения и пульсирующей инъекции.
44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что способ введения представляет собой трансмукозальное пульсирующее введение.
- 25 45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что тестостерон вводят на слизистую оболочку носа пациента в форме геля, содержащего тестостерон.
46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что гель, содержащий тестостерон, вводят пациенту по меньшей мере в двух дозах в день.

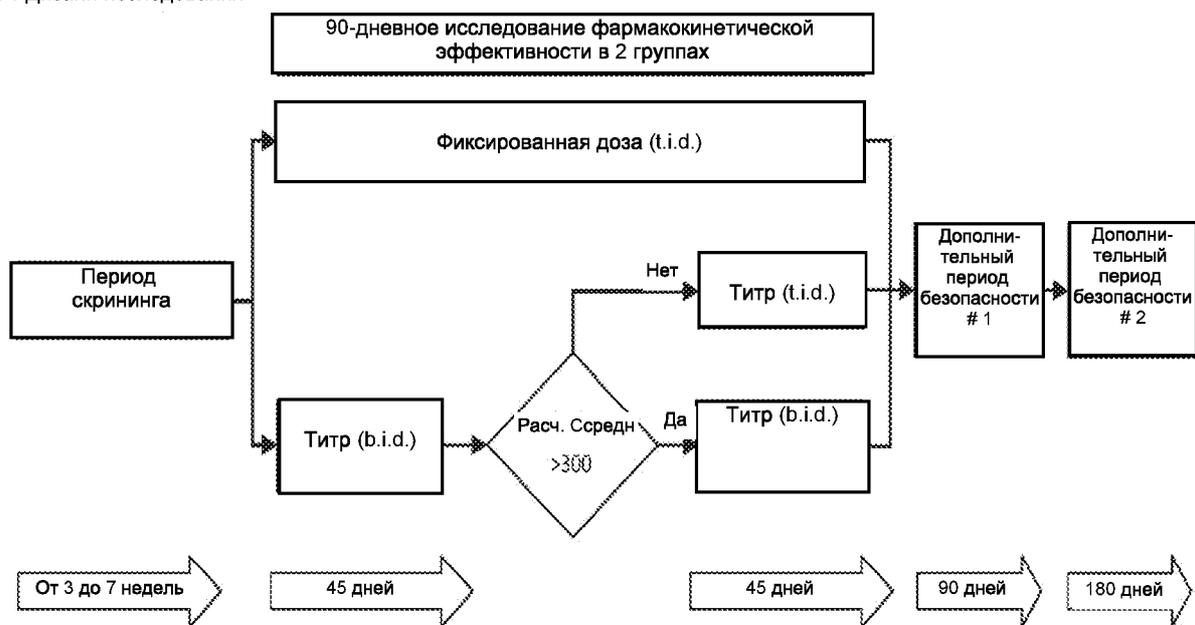
47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что гель, содержащий тестостерон, вводят пациенту по меньшей мере в трех дозах в день.
48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что гель, содержащий тестостерон, вводят пациенту по меньшей мере в четырех дозах в день.
- 5 49. Способ по п. 41, отличающийся тем, что пульсирующее введение включает введение нескольких доз, и каждая доза содержит от примерно 5 мг до примерно 15 мг тестостерона.
50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что каждая доза содержит 11 мг тестостерона.
51. Способ по п. 41, отличающийся тем, что общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, составляет от примерно 10 мг до примерно 120 мг.
- 10 52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, составляет от примерно 20 мг до примерно 40 мг.
53. Способ по п. 41, не включающий введение какого-либо лекарственного средства, выбранного из группы, состоящей из цитрата кломифена, анастрозола и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).
- 15 54. Способ лечения пациента, нуждающегося в заместительной терапии тестостероном (TRT), включающий пульсирующее введение тестостерона пациенту по меньшей мере в N дозах в день, где N представляет собой целое число, равное четырем или более.
55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что N представляет собой целое число, равное пяти или более.
- 20 56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что N представляет собой целое число, равное шести или более.
57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что N представляет собой целое число, равное семи или более.
58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что N представляет собой целое число, равное
25 восьми или более.
59. Способ по п. 54, отличающийся тем, что каждая доза содержит от примерно 5 мг до примерно 15 мг тестостерона.

60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что каждая доза содержит 11 мг тестостерона.
61. Способ по п. 54, отличающийся тем, что общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, составляет от примерно 10 мг до примерно 120 мг.
62. Способ по п. 61, отличающийся тем, что общее количество тестостерона, вводимого пациенту в день, составляет от примерно 20 мг до примерно 40 мг.
- 5 63. Способ по п. 54, отличающийся тем, что способ введения представляет собой трансмукозальное пульсирующее введение.
64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что тестостерон вводят на слизистую оболочку носа.
- 10 65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что по меньшей мере одна доза содержит по меньшей мере две субдозы, причем по меньшей мере одну субдозу вводят в каждую из двух ноздрей пациента.
66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что каждая субдоза содержит приблизительно равное количество тестостерона.
- 15 67. Способ по п. 65, отличающийся тем, что по меньшей мере одна субдоза содержит количество тестостерона, отличающееся от количества тестостерона в другой субдозе.
68. Способ по любому из пп. 1, 14, 27, 41 и 54, отличающийся тем, что после по меньшей мере примерно двух недель лечения по меньшей мере одно из следующего является справедливым:
- 20 (i) уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у пациента составляет от примерно 1,5 МЕ/л до примерно 12,4 МЕ/л; и
- (ii) уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) у пациента составляет по меньшей мере примерно 1,80 МЕ/л.
69. Способ по любому из пп. 1, 14, 27, 41 и 54, отличающийся тем, что после по меньшей мере примерно двух недель лечения по меньшей мере одно из следующего является справедливым:
- 25 (i) гематокрит у пациента составляет менее примерно 60%; и

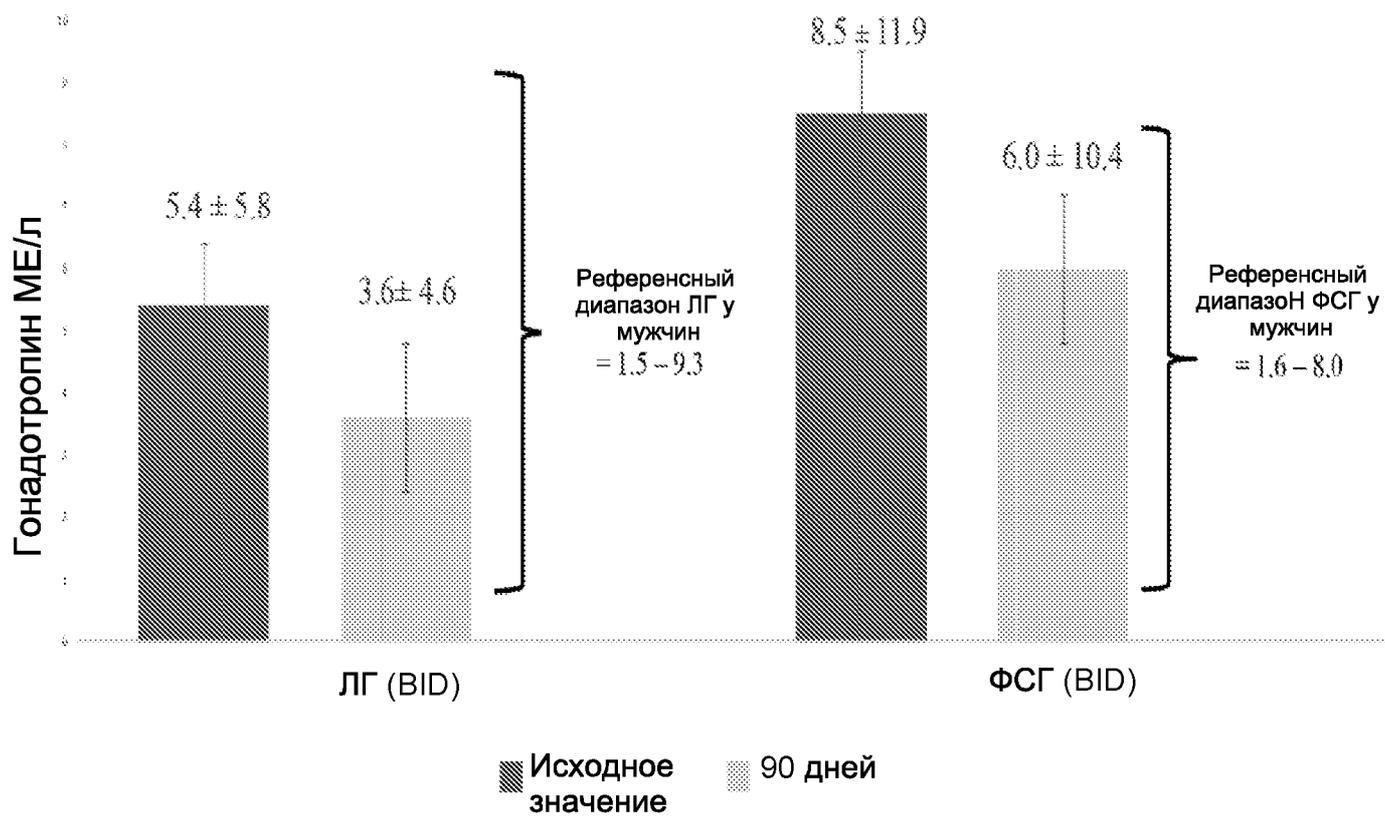
(ii) уровень гемоглобина у пациента составляет менее примерно 20,0 г/дл.

Фиг. 1

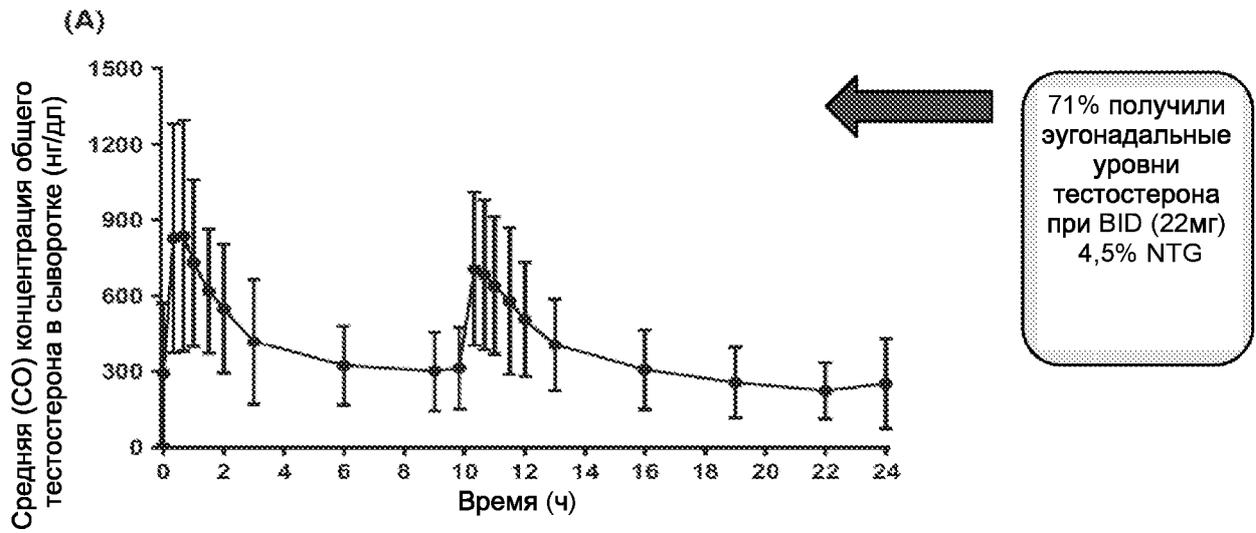
Фигура 1 Дизайн исследования



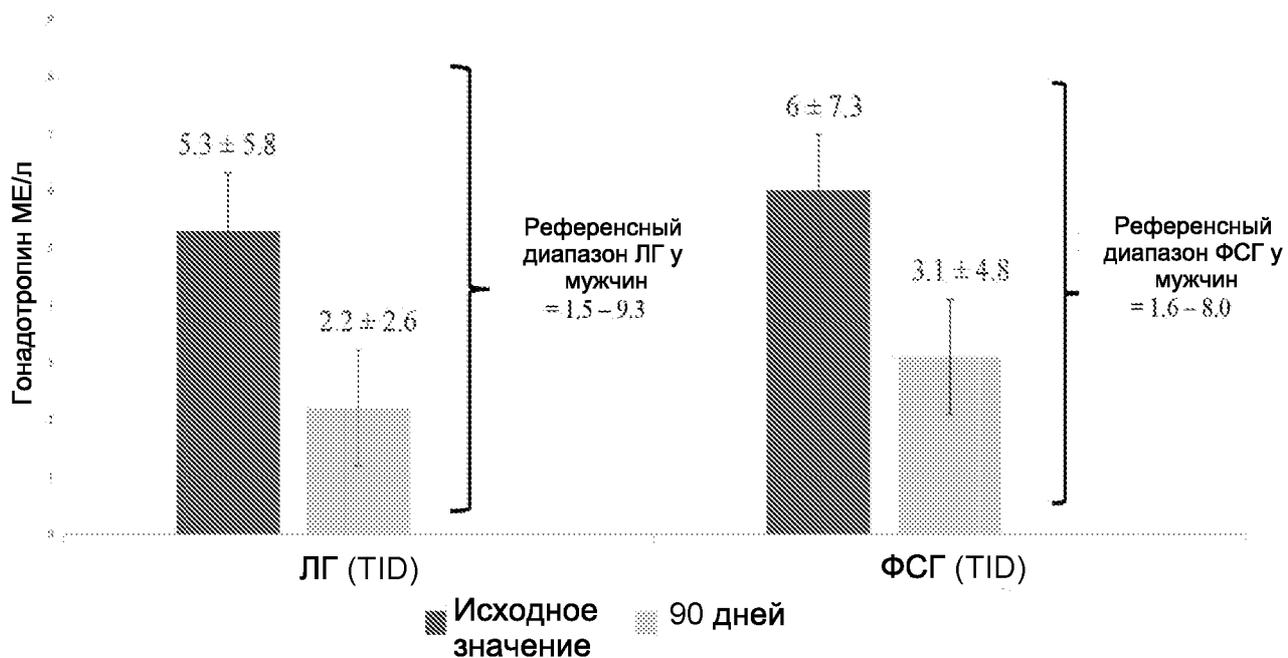
Фиг. 2



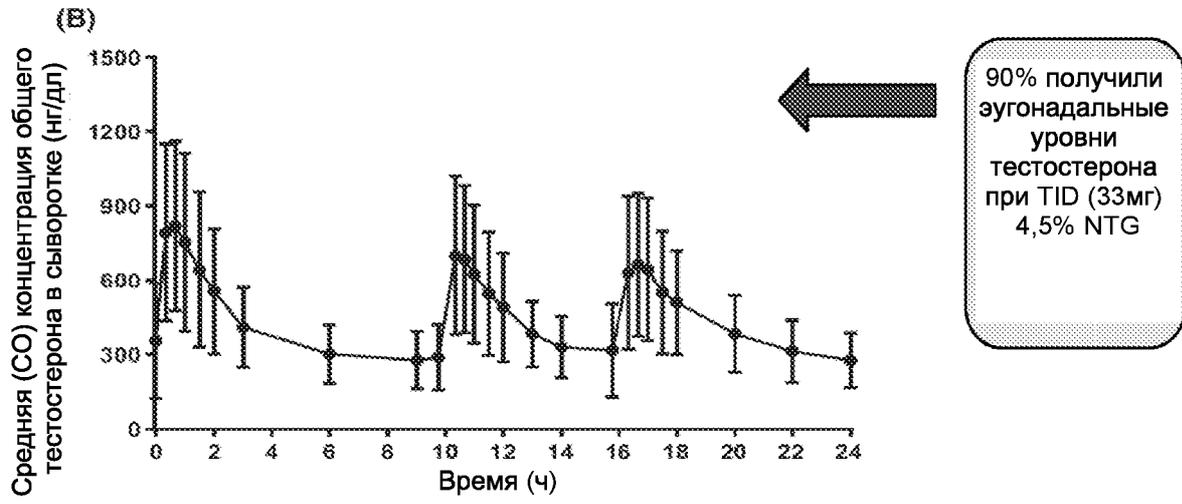
Фиг. 3

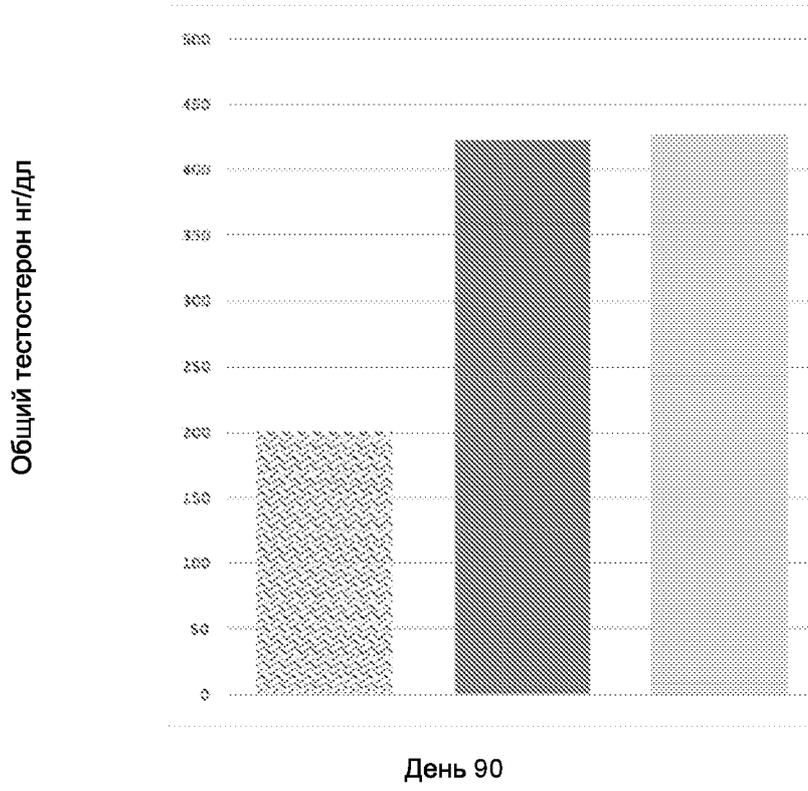


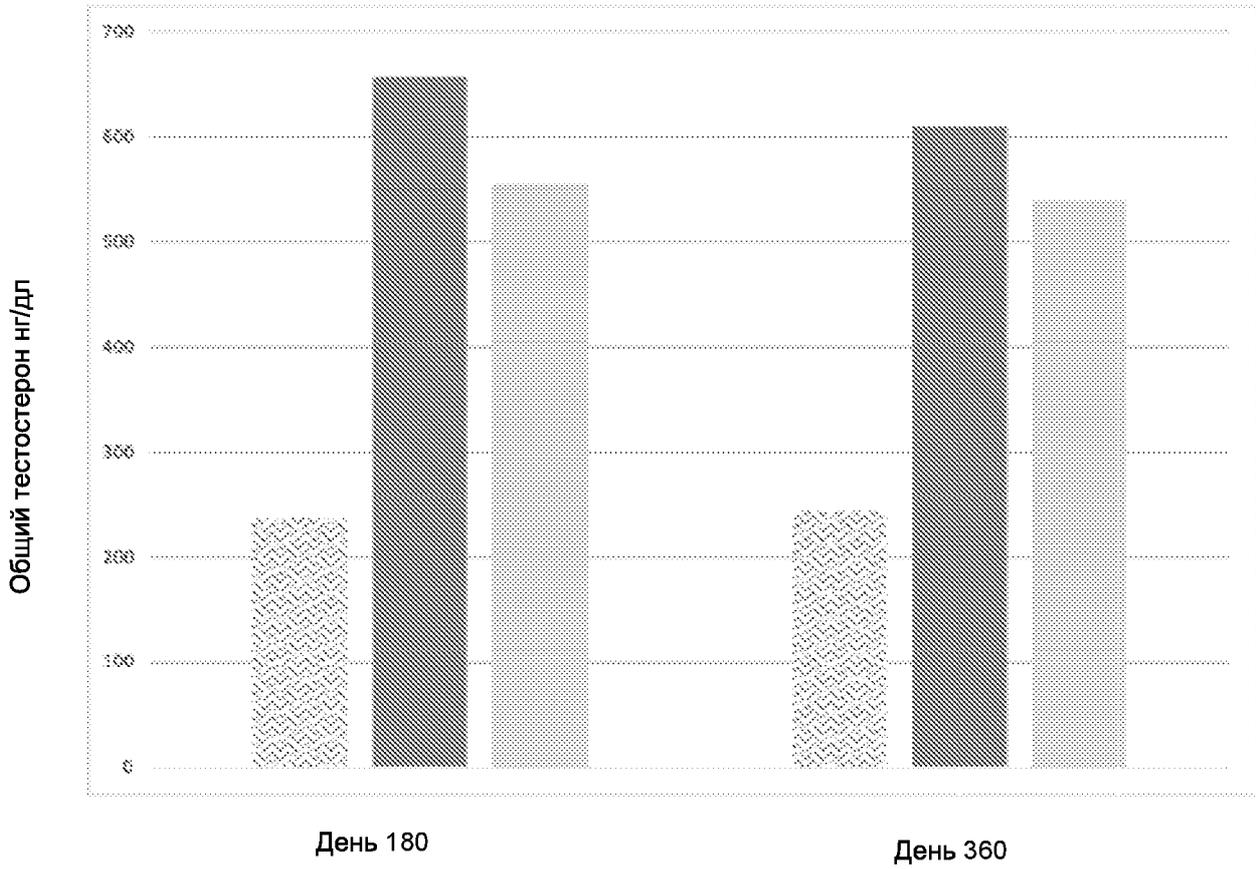
Фиг. 4



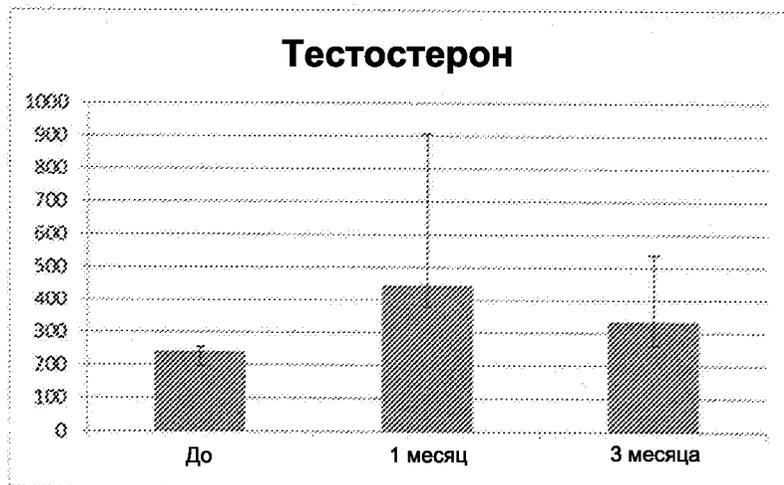
Фиг. 5



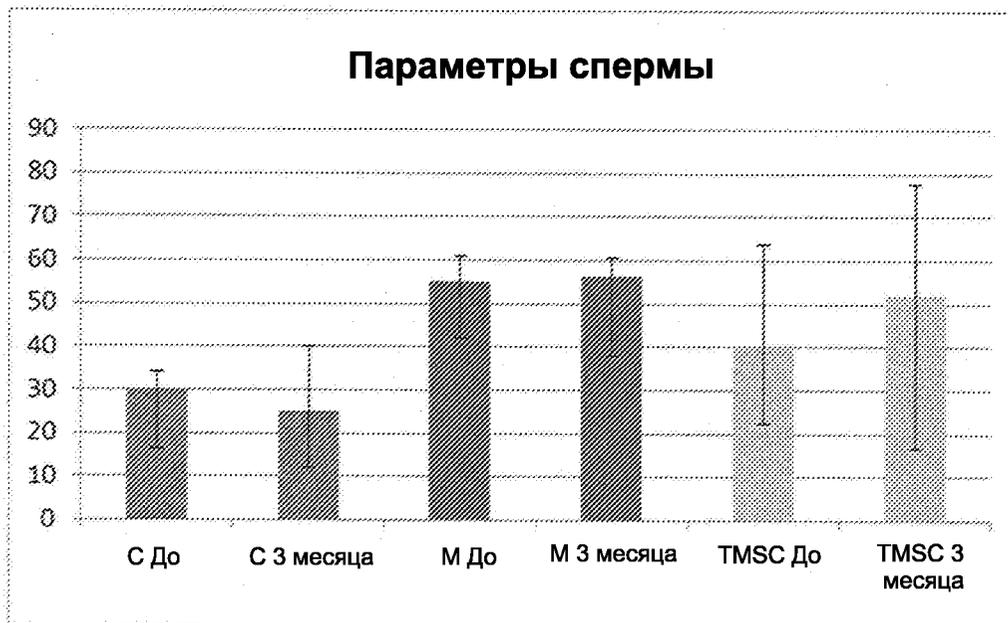
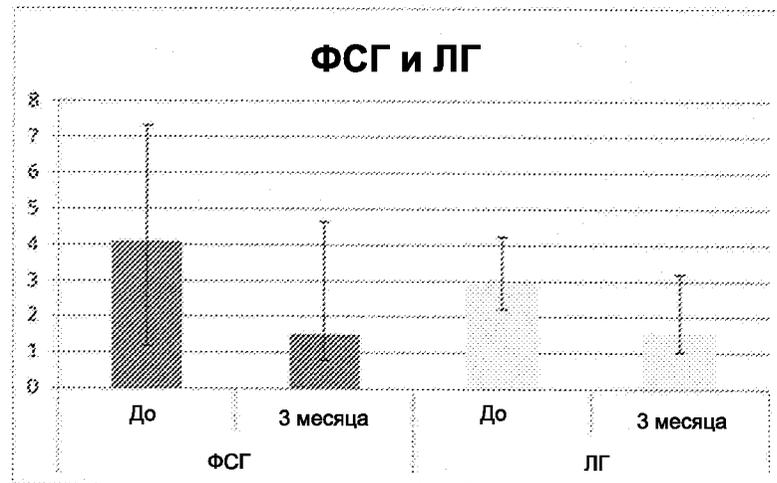
Фиг. 6А

**Фиг. 6В****Фиг. 6С**

Фиг. 7А



Фиг. 7В



Фиг. 7С