

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 900**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2003 E 06018822 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 1741433**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un andrógeno**

30 Prioridad:

**19.04.2002 US 374103 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.04.2013**

73 Titular/es:

**FCB I LLC (100.0%)  
1105 North Market Street, Suite 1300  
Wilmington, DE 19801, US**

72 Inventor/es:

**GYURIK, ROBERT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 399 900 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende un andrógeno

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición útil para la administración de un andrógeno. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un andrógeno y un potenciador, es decir, un material que es capaz de aumentar la velocidad de paso de un andrógeno a través de una membrana corporal.

10 Los andrógenos incluyen, por ejemplo,  $17\beta$ -hidroxiandrost-4-en-3-ona, conocida habitualmente como testosterona, y dihidrotestosterona (DHT), un metabolito de testosterona. La testosterona es un andrógeno de origen natural que es secretada en varones y, en mucha menor medida, en mujeres. En varones, la testosterona y la DHT son responsables del crecimiento y desarrollo normales de los órganos sexuales masculinos y del mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios. En mujeres, se cree que la testosterona y la DHT son importantes para el crecimiento normal, el deseo sexual y la función sexual. Además, los andrógenos promueven la retención de nitrógeno, sodio, potasio y fósforo, y reducen la excreción urinaria de calcio. Se ha descrito que los andrógenos también aumentan el anabolismo de proteínas, reducen el catabolismo de proteínas, y estimulan la producción de eritrocitos.

20 En el suero sanguíneo, la testosterona existe principalmente unida a una proteína, habitualmente albúmina o proteína de unión a hormona sexual. La testosterona no unida se denomina como "testosterona libre" (FT, por sus siglas en inglés). La expresión "testosterona total" (T) se refiere a la cantidad total de testosterona en el suero sanguíneo, es decir, la cantidad combinada de testosterona unida a proteína y testosterona libre. La semivida típica de la testosterona en el suero sanguíneo varía entre 10 y 100 minutos.

25 Los andrógenos tales como testosterona y DHT se unen a receptores de andrógenos y células. El complejo andrógeno-receptor resultante regula la secreción de gonadotropina y la espermatogénesis. El complejo andrógeno-receptor es responsable también de la virilización externa y de la mayoría de las acciones del andrógeno durante la maduración sexual y la vida adulta. La DHT es un andrógeno especialmente potente debido a que se une con mayor afinidad a receptores de andrógenos que la testosterona.

30 La producción de testosterona es estimulada por la hormona luteinizante (LH). Se cree que la hormona estimulante del folículo (FSH) estimula también la producción de testosterona. Las concentraciones de testosterona en el suero sanguíneo están reguladas en parte por una ruta de retroalimentación negativa en la que la testosterona inhibe la formación y/o secreción de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). La LHRH estimula la secreción de LH por la glándula pituitaria. La testosterona actúa también regulando la sensibilidad de la glándula pituitaria a LHRH.

35 El hipogonadismo masculino es un trastorno en varones que resulta de o se caracteriza por una actividad funcional de las gónadas reducida de forma anómala. El hipogonadismo masculino se manifiesta en forma de concentración de testosterona por debajo de lo normal en el suero sanguíneo. La *Federal Food and Drug Administration* (administración federal de alimentos y medicamentos) estadounidense estima que aproximadamente de 4 a 5 millones de estadounidenses padecen hipogonadismo masculino y que el hipogonadismo masculino afecta a aproximadamente 5 de cada 1.000 hombres. Se cree que el hipogonadismo masculino afecta a 1 de cada 5 hombres de más de 50 años. El hipogonadismo masculino primario es causado por insuficiencia testicular. El hipogonadismo masculino secundario es causado por gonadotropina idiopática, deficiencia de LHRH, o lesión pituitaria-hipotalámica. Diversas otras causas de hipogonadismo masculino incluyen, por ejemplo, descenso del número de células de Leydig en los testículos debido a edad avanzada, y causas orgánicas primarias. Los síntomas asociados con hipogonadismo masculino incluyen disminución del deseo sexual con o sin impotencia, depresión, disminución de la libido, fatiga y pérdida de energía, disfunción eréctil, depresión, osteoporosis, disminución de la masa corporal magra, disminución de la masa muscular, disminución de la densidad ósea, y regresión de los caracteres sexuales secundarios.

45 Las mujeres con una concentración de andrógenos por debajo de la media en el suero sanguíneo padecen también trastornos relacionados con la deficiencia de andrógenos. Las causas de deficiencia androgénica en mujeres incluyen envejecimiento, ooforectomía, e insuficiencia ovárica. Los síntomas asociados con deficiencia androgénica femenina incluyen disfunción sexual femenina, falta de deseo, y desgaste muscular.

50 La concentración normal de andrógenos en el suero sanguíneo puede conseguirse en pacientes con la administración de un andrógeno exógeno. Se ha documentado bien que la administración de andrógeno exógeno da como resultado el mantenimiento o la restauración de caracteres sexuales secundarios masculinos, comportamiento sexual, energía, estado de ánimo, y desarrollo muscular así como una disminución del porcentaje de grasa en la

composición del cuerpo y una mejora de la densidad ósea.

5 Se han desarrollado diversos métodos para administrar un andrógeno exógeno. De forma óptima, dichos métodos deben no solamente elevar la concentración de andrógeno en el suero sanguíneo sino también, debido a la corta semivida del andrógeno, permitir la normalización de la administración de andrógeno al suero sanguíneo durante un periodo de tiempo prolongado, manteniendo de este modo una concentración eficaz de andrógeno en el suero sanguíneo durante un periodo de tiempo apropiado y evitando efectos indeseables que pueden ser el resultado de aumentos y descensos súbitos de la concentración de andrógeno en el suero sanguíneo. Además, dichos métodos preferentemente dan como resultado efectos adversos mínimos o ninguno en absoluto, tales como irritación, daño al cuerpo, y dolor.

10 La administración oral de un andrógeno exógeno se ha usado para tratar hipogonadismo. El andrógeno administrado por vía oral, sin embargo, es absorbido en primer lugar desde el tracto gastrointestinal. Dicha absorción es irregular y, por lo tanto, a menudo da como resultado aumentos y descensos súbitos de la concentración de andrógeno en el suero sanguíneo. Además, el andrógeno que es absorbido a través del tracto gastrointestinal pasa a la circulación portal y es degradado rápidamente por el hígado. Solamente una cantidad relativamente pequeña de andrógeno  
15 entra en la circulación sistémica. El paso del andrógeno a través del sistema de circulación portal y el hígado también puede dar como resultado efectos adversos.

20 El andrógeno exógeno puede, como alternativa, administrarse por vía parenteral directamente a la circulación sistémica. Dicha administración permite que el andrógeno entre en la circulación sistémica directamente, evitando el tracto gastrointestinal y el hígado. El andrógeno administrado por vía parenteral, sin embargo, es absorbido rápidamente desde el vehículo de inyección al suero sanguíneo haciendo de este modo difícil de conseguir una administración prolongada de andrógeno y dando como resultado un aumento súbito de las concentraciones de andrógeno en el suero sanguíneo seguido por un descenso gradual. La velocidad de absorción de andrógeno puede retardarse con el uso de formas esterificadas de andrógeno. Las formas esterificadas de andrógeno son más  
25 solubles que las formas no esterificadas de andrógeno en los vehículos lipídicos usados habitualmente para administración parenteral. Dichas formas esterificadas de andrógeno, sin embargo, se desesterifican rápidamente en el suero sanguíneo y, por lo tanto, la administración prolongada de andrógeno sigue siendo difícil de mantener. Además, la absorción de andrógeno desde el vehículo de inyección es irregular, conduciendo de este modo a fluctuaciones súbitas de la concentración de andrógeno en el suero sanguíneo. Además, la administración parenteral es incómoda y provoca problemas de cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

30 La administración transdérmica de andrógeno evita muchas de las desventajas de la administración oral y parenteral. Dicha administración es relativamente indolora y permite que el andrógeno entre en la circulación sistémica sin tener que pasar primero a través del tracto gastrointestinal o el hígado.

35 Un método para administración transdérmica de andrógeno implica el uso de un parche transdérmico que se adhiere a la superficie de la piel del paciente y que contiene un depósito de andrógeno que es absorbido por la piel. Dichos parches, sin embargo, causan irritación de la piel, a menudo son dolorosos de retirar, y se desprenden fácilmente. Además, dichos parches son indiscretos ya que son notorios cuando no están tapados, son grandes y voluminosos, y pueden dejar una zona decolorada de piel después de su retirada. Además, las composiciones contenidas en dichos parches son también a menudo irritantes para la piel.

40 Otro método para administración transdérmica de andrógeno implica la aplicación directamente a la piel de una composición que contiene andrógenos en forma de un gel. Dicho gel se denomina en este documento como un "gel tópico" para distinguirlo de otras composiciones que están en forma de gel y que están contenidas en un artículo que se aplica a la piel, por ejemplo, un parche transdérmico.

La presente invención se refiere a la provisión de una composición que contiene andrógenos mejorada, que puede aplicarse directamente a la piel para administración prolongada de andrógeno a un individuo que lo necesita.

45 Desarrollos descritos

50 Se han desarrollado composiciones que contienen andrógenos en forma de un gel tópico aplicado directamente a la piel, por ejemplo, a la espalda, los hombros, la parte superior de los brazos, el abdomen o los muslos. El uso de dichos geles tópicos supera los efectos negativos mencionados anteriormente de un parche así como los efectos farmacocinéticos mencionados anteriormente de la administración de andrógenos oral y parenteral. Además, dado que dicho gel tópico está habitualmente en contacto con una zona más grande de la piel con respecto a la contactada por un parche, dado que la piel sirve como un depósito apropiado para el andrógeno administrado, se puede conseguir una normalización consistente de la administración de andrógeno al suero sanguíneo durante un periodo de tiempo prolongado.

La capacidad de un gel de andrógeno para administrar andrógeno de forma eficaz depende a menudo de si se usa

un potenciador, es decir, un material que es capaz de aumentar la velocidad de paso de andrógeno a través de la piel u otra membrana corporal, y del tipo de potenciador usado. Los ejemplos de geles de andrógeno tópicos incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.968.919 de Samour et al., y 6.503.894 de Dudley et al. La patente '919 describe un gel de testosterona tópico que comprende también un dioxolano o un compuesto de dioxano que funciona como potenciador. El gel de testosterona tópico descrito en la patente '894 (comercializado como AndroGel® por Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, Georgia, Estados Unidos) también contiene un potenciador, concretamente, miristato de isopropilo.

Las desventajas asociadas con los geles de andrógeno tópicos mencionados anteriormente incluyen, por ejemplo, la inconsistencia de los geles y la falta de propiedades emolientes; su uso conduce a sequedad de la piel e irritación de la piel. Además, el gel de la patente '894 es capaz de administrar una cantidad de testosterona relativamente baja a través de la piel y el gel de la patente '919 contiene un potenciador que tiende a irritar la piel.

#### Resumen de la invención

De acuerdo con esta invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: (A) un andrógeno; (B) un potenciador cíclico del tipo descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.023.252 de Hsieh (asignada al mismo cesionario que el de la presente invención); y (C) un agente espesante. En forma preferida, dicha composición existe en forma de un gel y comprende un potenciador que es un éster cíclico o una cetona cíclica.

Otro aspecto de la presente invención es una formulación de dosis unitaria que es eficaz para administrar testosterona por vía transdérmica a la sangre de un paciente masculino de modo que, después de una única aplicación de la dosis unitaria al paciente, la cantidad de testosterona circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente alcanzada en el periodo de 24 horas después de la aplicación es de aproximadamente 100 a aproximadamente 35.000 ng.h/dl mayor que la cantidad de testosterona circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente que se habría alcanzado en el mismo periodo de 24 horas si la dosis no se hubiera administrado, comprendiendo dicha dosis unitaria hasta aproximadamente el 1% en peso de testosterona, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 25% en peso de un potenciador cíclico del tipo descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.023.252 de Hsieh, y de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% en peso de agente espesante, estando dicha testosterona presente en dicha dosis unitaria en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg.

Otro aspecto de la presente invención es una formulación de dosis unitaria que es eficaz para administrar testosterona por vía transdérmica a la sangre de un paciente femenino de modo que, después de una única aplicación de la dosis unitaria al paciente, la cantidad de testosterona circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente alcanzada en el periodo de 24 horas después de la aplicación es de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 11.700 ng.h/dl mayor que la cantidad de testosterona circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente que se habría alcanzado en el mismo periodo de 24 horas si no se hubiera administrado la dosis, comprendiendo dicha dosis unitaria hasta aproximadamente el 1% en peso de testosterona, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 25% en peso de un potenciador cíclico del tipo descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.023.252 de Hsieh, y de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% en peso de agente espesante, estando dicha testosterona presente en dicha dosis unitaria en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg.

Otro aspecto de la presente invención es una formulación de dosis unitaria que es eficaz para administrar dihidrotestosterona por vía transdérmica a la sangre de un paciente masculino de modo que, después de una única aplicación de la dosis unitaria al paciente, la cantidad de dihidrotestosterona circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente alcanzada en el periodo de 24 horas después de la aplicación es de aproximadamente 11.625 a aproximadamente 465.000 pg.h/ml mayor que la cantidad de dihidrotestosterona circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente que se habría alcanzado en el mismo periodo de 24 horas si no se hubiera administrado la dosis, comprendiendo dicha dosis unitaria hasta aproximadamente el 1% en peso de dihidrotestosterona, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 25% en peso de un potenciador cíclico del tipo descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.023.252 de Hsieh, y de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% en peso de agente espesante, estando dicha dihidrotestosterona presente en dicha dosis unitaria en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg.

Otro aspecto de la presente invención es una formulación de dosis unitaria que es eficaz para administrar dihidrotestosterona por vía transdérmica a la sangre de un paciente femenino de modo que, después de una única aplicación de la dosis unitaria al paciente, la concentración de dihidrotestosterona promedio ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente alcanzada en el periodo de 24 horas después de la aplicación es de aproximadamente 11,6 a aproximadamente 232.500 pg.h/ml mayor que la concentración de dihidrotestosterona promedio ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente que se habría alcanzado en el mismo periodo de 24 horas si no se hubiera administrado la dosis, comprendiendo dicha dosis unitaria hasta aproximadamente el 1% en peso de dihidrotestosterona, de aproximadamente el 0.01 a aproximadamente el 25% en peso de un potenciador cíclico del

tipo descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.023.252 de Hsieh, y de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% en peso de agente espesante, estando dicha dihidrotestosterona presente en dicha dosis unitaria en una cantidad de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 mg.

5 Otro aspecto más de la presente invención es la provisión de un método para tratar una afección en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una composición que comprende un andrógeno, un potenciador cíclico del tipo descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.023.252 de Hsieh y un agente espesante.

10 Otro aspecto más de la presente invención es la provisión de un método para tratar una afección en un paciente que comprende la etapa de aplicar, una vez al día, al hombro o la parte superior del brazo de un paciente, una formulación de dosis unitaria que es eficaz para administrar testosterona por vía transdérmica a la sangre de un paciente de modo que, después de una única aplicación de la dosis unitaria al paciente, la cantidad de testosterona circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente alcanzada en el periodo de 24 horas después de la aplicación es de aproximadamente 100 a aproximadamente 35.000 ng.h/dl mayor que la cantidad de testosterona circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente que se habría alcanzado en el mismo periodo de 24 horas si no se hubiera administrado la dosis, comprendiendo dicha dosis unitaria hasta aproximadamente el 1% en peso de testosterona, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 25% en peso de un potenciador cíclico del tipo descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.023.252, y de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% en peso de agente espesante, estando dicha testosterona presente en dicha dosis unitaria en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg.

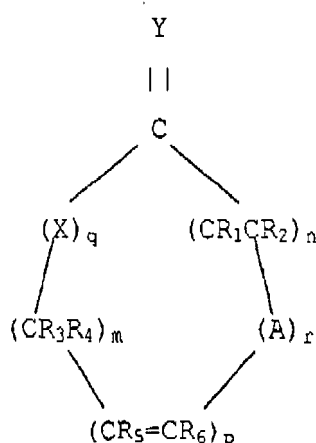
20 Otro aspecto más de la presente invención es un método para preparar una composición útil para tratar una afección en un paciente que comprende la etapa de mezclar un andrógeno, un potenciador cíclico del tipo descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.023.252 de Hsieh y un agente espesante.

#### Descripción detallada de la invención

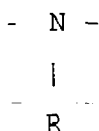
25 La composición de la presente invención comprende un andrógeno. Tal como se usa en este documento, el término "andrógeno" se refiere a: testosterona; dihidrotestosterona (DHT); y precursores, congéneres, sales, complejos y análogos de testosterona y DHT. Los ejemplos de precursores de testosterona y DHT incluyen, por ejemplo, DHEA, pregnenolona, progesterona, 17-OH-progesterona, y androsterona. Los ejemplos de análogos de testosterona y DHT incluyen: ésteres de testosterona, incluyendo ésteres de alquilo  $C_{1-18}$  lineal o ramificado (denominados en este documento como "ésteres alquílicos sencillos"), por ejemplo, enantato de testosterona, propionato de testosterona, undecanoato de testosterona y heptilato de testosterona, y ésteres cicloalifáticos, por ejemplo, cipionato de testosterona, éster ciclopentilalquílico de testosterona y éster ciclohexilalquílico de testosterona; y los ésteres análogos de DHT.

35 El andrógeno está presente en la composición en una concentración farmacéuticamente eficaz. A modo de directriz, se cree que la mayoría de las aplicaciones implicarán el uso del andrógeno en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 15% en peso de la composición, de forma más probable una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10% en peso de la composición, y de la forma más probable en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5% en peso de la composición.

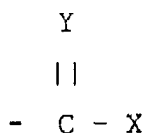
La composición de la presente invención también comprende un potenciador, es decir, un compuesto capaz de aumentar la velocidad de paso de un andrógeno a través de una membrana corporal, por ejemplo, la piel y membranas mucosas. El potenciador de la presente invención es un compuesto de la fórmula estructural:



en la que x e Y son oxígeno, azufre o un grupo imino de la estructura



5 o =N-R; con la condición de que, cuando Y es un grupo imino, X es un grupo imino, y cuando Y es azufre, X es azufre o un grupo imino; A es un grupo que tiene la estructura



10 en la que X e Y son tal como se han definido anteriormente; m y n son números enteros que tienen un valor de 1 a 20 y la suma de m+n no es mayor de 25; p es un número entero que tiene un valor de 0 ó 1; q es un número entero que tiene un valor de 0 ó 1; r es un número entero que tiene un valor de 0 ó 1; y cada uno de R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> es, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser de cadena lineal o ramificado, siempre que solamente uno de R<sub>1</sub> a R<sub>6</sub> pueda ser un grupo alquilo; con la condición de que, cuando p, q y r son 0 e Y es oxígeno, entonces m+n es al menos 11; y con la condición adicional de que, cuando X es un grupo imino, q es igual a 1, Y es oxígeno, y p y r son 0, entonces m+n es al menos 11.

15 Los potenciadores de la fórmula estructural anterior se denominan en este documento como "potenciadores de Hsieh" y se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 5.023.252 mencionada anteriormente. Dichos potenciadores son lipófilos y son "compatibles con la membrana", lo que significa que no causan daño a la membrana sobre la cual la composición de la presente invención se va a aplicar (en lo sucesivo en este documento "membrana diana"). Dichos potenciadores producen también un bajo nivel de irritabilidad o ninguna irritabilidad a la membrana diana y, de hecho, sirven como emoliente.

20 Los potenciadores de Hsieh preferidos para su uso en la presente invención con potenciadores macrocíclicos. El término "macrocíclico" se usa en este documento para referirse a compuestos cíclicos que tienen al menos 12 carbonos en el anillo. Los ejemplos de potenciadores macrocíclicos preferidos para su uso en la presente invención incluyen: (A) cetonas macrocíclicas, por ejemplo, 3-metilcicloheptadecanona (muscona), 9-cicloheptadecen-1-ona (civetona), ciclohexadecanona, y cicloheptadecanona (normuscona); y (B) ésteres macrocíclicos, por ejemplo, pentadecalactonas tales como oxaciclohexadecan-2-ona (cicloheptadecanolida; ω-pentadecalactona).

25 Se prefieren especialmente oxaciclohexadecan-2-ona y cicloheptadecanona. Se ha observado durante ensayos clínicos en ser humano que solamente del 2 al 4% de los pacientes experimentaban acontecimientos en el sitio de

aplicación (por ejemplo, eritema) cuando una composición de la presente invención que comprende oxaciclohexadecan-2-ona se aplicó a una membrana diana.

5 El potenciador está presente en la composición en una concentración eficaz para potenciar la penetración a través de la membrana del andrógeno a administrar. Hay que tener en cuenta diversas consideraciones para determinar la cantidad de potenciador a usar. Dichas consideraciones incluyen, por ejemplo, la cantidad de flujo (velocidad de paso a través de la membrana) alcanzada y la estabilidad y compatibilidad de los componentes en las formulaciones. A modo de directriz, se cree que la mayoría de las aplicaciones implicarán el uso del potenciador en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 25% en peso de la composición, de forma más probable en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 15% en peso de la composición, y de la forma más probable en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15% en peso de la composición.

15 La composición de la presente invención comprende también un agente espesante para su uso para aumentar la viscosidad de la composición. La viscosidad aumentada retarda el flujo de la composición, permitiendo de este modo una adherencia superficial mejorada. La viscosidad aumentada retarda también el movimiento de partículas dispersadas en la composición, permitiendo que los compuestos dispersados en su interior permanezcan suspendidos en su interior durante periodos de tiempo relativamente largos. A modo de directriz, se cree que las aplicaciones que comprenden testosterona o sus precursores, congéneres, sales, complejos o análogos implicarán el uso de un gel con una viscosidad de aproximadamente 500 a aproximadamente 20.000 cps, de forma más probable de aproximadamente 2.000 cps a aproximadamente 6.000 cps, y de la forma más probable de aproximadamente 2.800 cps a aproximadamente 4.600 cps (según lo medido en condiciones de medición estándar). Se cree que las aplicaciones que comprenden DHT o sus congéneres, sales, complejos o análogos implicarán el uso de un gel con una viscosidad de aproximadamente 1.000 cps a 9.000 cps, de forma más probable de aproximadamente 2.000 cps a aproximadamente 8.000 cps y de la forma más probable de aproximadamente 3.000 cps a aproximadamente 7.000 cps (según lo medido en condiciones de medición estándar).

25 Esencialmente, cualquier agente espesante adecuado o mezcla de agentes espesantes puede usarse en la puesta en práctica de la presente invención. Los agentes espesantes preferidos se caracterizan por al menos una de las siguientes propiedades: bajo nivel de irritabilidad o ninguna irritabilidad a la membrana diana; bioadhesividad; y estar incluidos en el Formulario Nacional de La Farmacopea estadounidense. Las fuentes preferidas de agentes espesantes son aquellas que no incluyen también componentes residuales que pueden ser perjudiciales para la membrana, por ejemplo, benceno y tolueno. Además, los agentes espesantes preferidos son aquellos que son sintéticos y no se obtienen de fuentes naturales, reduciendo de este modo el riesgo de impurezas no deseadas.

35 Tal como se ha indicado anteriormente, los agentes espesantes preferidos para su uso en la presente invención incluyen aquellos que producen un bajo nivel de irritabilidad o ninguna irritabilidad a la membrana diana. Los ejemplos de dichos agentes espesantes incluyen: agentes espesantes celulósicos, por ejemplo, celulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; y agentes espesantes acrílicos. Los ejemplos de espesantes acrílicos preferidos son carbómeros, por ejemplo, polímeros no lineales de ácido acrílico reticulados con un poliéter polialquénico. Los ejemplos de carbómeros preferidos que pueden usarse en la presente invención incluyen carboxipolimetileno, polímero de carboxivinilo y acrilatos del alquilo, por ejemplo, copolímero de ácido acrílico/metacrilato de alquilo. Todos los anteriores están disponibles de Noveon, con carboxipolimetileno comercializado como Carbopol 980®, polímero de carboxivinilo comercializado como Carbopol 940®, y copolímero de ácido acrílico/metacrilato de alquilo comercializado como Pemulen TR-1®. Información adicional respecto a los anteriores carbómeros se proporciona en las publicaciones de Noveon TDS-57, 60, 61, 93, 94, 103, 114, 117, 118, 124, 164, 232-3, 237, 244 y TOX-001. Además, en composiciones en las que el copolímero de ácido acrílico/metacrilato de alquilo (Pemulen TR-1®) no se usa como agente espesante principal, se prefiere que éste esté presente como agente co-espesante. Esto es debido a que el copolímero de ácido acrílico/metacrilato de alquilo proporciona a la composición un tacto más suave en comparación con composiciones que no usan copolímero de ácido acrílico/metacrilato de alquilo y sirve también como emoliente.

45 El agente espesante está presente en la composición en una concentración eficaz para proporcionar la viscosidad deseada a la composición. A modo de directriz, se cree que la mayoría de las aplicaciones implicarán el uso del agente espesante en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% en peso de la composición y de forma más probable en una cantidad de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 6% en peso de la composición.

55 La composición de la presente invención puede comprender también un excipiente que es capaz de solubilizar uno o más de los ingredientes de los que se compone la composición de la presente invención. Esencialmente cualquier excipiente adecuado o mezcla de excipientes que sea un vehículo adecuado para la composición de la presente invención puede usarse en la puesta en práctica de la misma. Los excipientes preferidos se caracterizan por al menos una de las siguientes propiedades: baja irritabilidad o ninguna irritabilidad a la membrana diana; estar incluidos en el Formulario Nacional de La Farmacopea estadounidense; capacidad para potenciar la penetración del

andrógeno a través de una membrana; y capacidad para realizar una función adicional en la composición, por ejemplo, funcionar también como emoliente, humectante, plastificante, agente lubricante y/o un estabilizante de proteínas.

5 Esencialmente, puede usarse cualquier disolvente capaz de solvatar al menos uno de los compuestos de la composición de la presente invención. Los alcoholes son disolventes preferidos principalmente para su uso en la presente invención, dado que son capaces de solvatar los compuestos activos y el agente espesante y, en composiciones en las que se usan carbómeros como agente espesante, sirven para hinchar el agente espesante. Se cree que los alcoholes pueden servir también para potenciar la penetración de un andrógeno a través de una membrana. Los ejemplos de alcoholes preferidos son alcanoles inferiores, por ejemplo, etanol e isopropanol, dado  
10 que estos son capaces de una evaporación rápida, garantizando de este modo la adecuada penetración del andrógeno a través de la membrana diana.

Los co-disolventes preferidos incluyen glicerina, propilenglicol, polietileno, polipropileno y siliconas. Además de servir como co-disolventes, la glicerina sirve como humectante, emoliente, plastificante que plastifica el estrato córneo de la piel, y un potenciador de la penetración y el propilenglicol sirve como emoliente y potenciador de la penetración.

15 El excipiente está presente en la composición en una concentración eficaz para servir como vehículo adecuado para las composiciones de la presente invención. A modo de directriz, se cree que la mayoría de las aplicaciones implicarán el uso del excipiente en una cantidad de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 98% en peso de la composición y de forma más probable en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 98% en peso de la composición.

20 En forma preferida, las aplicaciones implicarán el uso de un alcohol inferior en una cantidad de al menos aproximadamente el 40% en peso de la composición y generalmente de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 80% en peso de la composición, de forma más probable en una cantidad de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 75% en peso de la composición, y de la forma más probable en una cantidad de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 75% en peso de la composición.

25 En situaciones en las que se desea un mayor flujo para cierto compuesto, puede diseñarse un excipiente en el que un primer fluido que es miscible con o solvata el compuesto de interés se evapora más fácilmente que un segundo fluido, que es inmiscible con o parcialmente miscible con o no solvata el compuesto de interés. En dichas situaciones, cuando el primer fluido se evapora, el compuesto de interés se queda en un entorno supersaturado en el que para el compuesto es favorable pasar a un entorno menos saturado, en este caso a través de la membrana.  
30 Por ejemplo, oxaciclohexadecan-2-ona es miscible con etanol, pero solamente parcialmente miscible con propilenglicol e inmiscible con agua. Por consiguiente, si se desea un flujo aumentado de oxaciclohexadecan-2-ona, un excipiente puede incluir etanol y propilenglicol y/o agua. Como otro ejemplo, la testosterona es soluble en etanol pero no es soluble en agua y es parcialmente soluble en propilenglicol. Por consiguiente, si se desea un flujo aumentado de testosterona, un excipiente puede incluir etanol y agua o etanol y propilenglicol. Además, puede usarse agua para impedir "flujo inverso", o el flujo de agua desde la membrana al interior de la matriz de la  
35 composición.

La composición de la presente invención puede comprender también un inhibidor de la cristalización capaz de inhibir la cristalización de un andrógeno. Esencialmente, puede usarse cualquier inhibidor de la cristalización adecuado o mezcla de dichos inhibidores en la puesta en práctica de la presente invención. Los inhibidores de la cristalización preferidos funcionan rebajando la temperatura a la cual cristaliza un andrógeno. Un ejemplo de dicho inhibidor de la cristalización es polietilenglicol 1000.  
40

El inhibidor de la cristalización está presente en la composición en una concentración eficaz para inhibir la cristalización del andrógeno. A modo de directriz, se cree que la mayoría de las aplicaciones que comprenden un inhibidor de la cristalización implicarán el uso del inhibidor de la cristalización en una cantidad de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 5% en peso de la composición, de forma más probable de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 2% en peso de la composición, y de la forma más probable de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1% en peso de la composición.  
45

La composición de la presente invención puede comprender también un conservante capaz de impedir la oxidación de los componentes de la composición, el crecimiento microbiano o la contaminación. Esencialmente puede usarse cualquier conservante adecuado o mezcla de conservantes en la puesta en práctica de la presente invención. Los conservantes preferidos incluyen: agentes antimicrobianos de aditivo alimentario, por ejemplo, sales de amonio cuaternario, ácido sórbico, ácido acético, y ácido benzoico o sales del mismo; y antioxidantes, por ejemplo, Vitamina C, Vitamina E, hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT). Los ejemplos de conservantes antimicrobianos preferidos incluyen cloruro de benzalconio y cloruro de cetilpiridinio.  
50

55 El conservante está presente en la composición en una concentración eficaz para inhibir el crecimiento microbiano,



la oxidación de los componentes de la composición, o la contaminación de la composición. A modo de directriz, se cree que la mayoría de las aplicaciones que comprenden un conservante implicarán el uso del conservante en una cantidad de aproximadamente el 0,0001 a aproximadamente el 1,0% en peso de la composición y de forma más probable en una cantidad de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 0,1% en peso de la composición.

5 En composiciones en las que el uso de un agente espesante puede requerir neutralización para conseguir un espesamiento deseado para la composición, un agente neutralizante puede estar incluido en la composición. Los carbómeros, como moléculas ácidas, requieren neutralización, preferentemente a un pH de entre 3 y 9, para alcanzar su viscosidad máxima. Esencialmente puede usarse cualquier agente neutralizante adecuado o mezcla de agentes neutralizantes en la puesta en práctica de la presente invención. Los agentes neutralizantes preferidos se caracterizan por al menos una de las siguientes propiedades: un pKa mayor de aproximadamente 9, con un pKa mayor de aproximadamente 9,5 siendo particularmente preferido; y estando compendiados y aprobados para su uso por agencias gubernamentales en formulaciones farmacéuticas. Los ejemplos de los agentes neutralizantes que muestran ambas de las anteriores propiedades incluyen trietanolamina, trometamina, tris amino, trietilamina, 2-amino-2-metil-1-propanol, hidróxido sódico, hidróxido de amonio e hidróxido de potasio.

10 15 La elección de agente neutralizante para su uso en la presente aplicación debe tener en cuenta el agente espesante usado. Cuando se usa un disolvente, la elección de agente neutralizante debe tener en cuenta el disolvente principal para la composición y la concentración del disolvente principal en la composición. Si se usa un agente neutralizante inapropiado, el agente espesante puede precipitar desde la solución. La publicación de Noveon TRS-237 proporciona un cuadro que muestra ejemplos de agentes neutralizantes apropiados para composiciones con ciertas concentraciones de disolvente alcohólico.

20 25 El agente neutralizante está presente en la composición en una concentración eficaz para proporcionar la viscosidad deseada a la composición. A modo de directriz, se cree que la mayoría de las aplicaciones que comprenden un agente neutralizante implicarán el uso del agente neutralizante en una cantidad que será suficiente para llevar el pH de la composición a entre aproximadamente 3 y aproximadamente 9, de forma más probable entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8.

30 La composición de la presente invención puede incluir también ingredientes opcionales adicionales que están reconocidos en la técnica y en cantidades reconocidas en la técnica. Por ejemplo, pueden añadirse materiales para modificar la reología, el tacto, deslizamiento, estabilidad, humectación, fragancia y otras propiedades físicas deseables que un facultativo puede considerar deseables. Además, pueden añadirse tampones para mantener a la composición a cierto pH.

La composición de la presente invención puede existir en diversas formas, por ejemplo, un gel, una crema, una loción, una pomada o una solución espesada. La composición existe, preferentemente, en forma de un gel.

35 40 En forma preferida, la composición existe en forma de un gel homogéneo que es capaz de seguir siendo homogéneo durante la vida farmacéutica de la misma. La composición de la presente invención preferentemente muestra un buen límite elástico. El límite elástico mide la resistencia de una composición a romperse bajo tensión (por ejemplo, cuando se frota sobre la piel). La composición preferentemente también debe ser capaz de permitir una normalización consistente de la administración de andrógenos en el suero sanguíneo durante un periodo de tiempo prolongado. Las propiedades preferidas adicionales de la composición incluyen emoliencia (la producción de un bajo nivel de irritabilidad o ninguna irritabilidad a una membrana diana), lubricidad y capacidad de evitar la formación de residuos.

45 50 La composición de la presente invención, cuando se usa para administrar testosterona a un paciente masculino, puede administrarse en forma de una formulación de dosis unitaria que contiene testosterona en una cantidad tal que, después de una única aplicación de la dosis unitaria al paciente, la cantidad de testosterona circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente alcanzada en el periodo de 24 horas después de la aplicación es de aproximadamente 100 a aproximadamente 35.000 ng.h/dl, preferentemente de aproximadamente 600 a aproximadamente 23.500 ng.h/dl, y de la forma más preferente de aproximadamente 2.900 a aproximadamente 11.700 ng.h/dl mayor que la cantidad de testosterona circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente que se habría alcanzado en el mismo periodo de 24 horas si no se hubiera administrado la dosis. Dicha dosis unitaria para pacientes masculinos implicará el uso de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg de testosterona, de forma más probable una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg de testosterona, y de la forma más probable en una cantidad de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 mg de testosterona. En forma preferida, la dosis unitaria contiene hasta aproximadamente el 1% en peso de testosterona.

55 La composición de la presente invención, cuando se usa para administrar testosterona a un paciente femenino, puede administrarse en forma de una formulación de dosis unitaria que contiene testosterona en una cantidad tal que, después de una única aplicación de la dosis unitaria al paciente, la cantidad de testosterona circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente alcanzada en el periodo de 24 horas después de la aplicación es de

aproximadamente 0,10 a aproximadamente 11.700 ng.h/dl, preferentemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 8.800 ng.h/dl, y de la forma más preferente de aproximadamente 600 a aproximadamente 6.000 ng.h/dl mayor que la concentración de testosterona promedio ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente que se habría alcanzado en el mismo periodo de 24 horas si no se hubiera administrado la dosis. Dicha dosis unitaria para pacientes femeninos implicará el uso de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg de testosterona, de forma más probable una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 75 mg de testosterona, y de la forma más probable en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg de testosterona. En forma preferida, la dosis unitaria contiene hasta aproximadamente el 1% en peso de testosterona.

La composición de la presente invención, cuando se usa para administrar DHT a un paciente masculino, puede administrarse en forma de una formulación de dosis unitaria que contiene DHT en una cantidad tal que, después de una única aplicación de la dosis unitaria al paciente, la cantidad de DHT circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente alcanzada en el periodo de 24 horas después de la aplicación es de aproximadamente 11.625 a aproximadamente 465.000 pg.h/ml, preferentemente de aproximadamente 23.250 a aproximadamente 232.500 pg.h/ml, y de la forma más preferente de aproximadamente 46.500 a aproximadamente 116.250 pg.h/ml mayor que la cantidad de DHT circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente que se habría alcanzado en el mismo periodo de 24 horas si no se hubiera administrado la dosis. Dicha dosis unitaria para pacientes masculinos implicará el uso de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg de DHT, de forma más probable una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg de DHT, y de la forma más probable en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg de DHT. En forma preferida, la dosis unitaria contiene hasta aproximadamente el 1% en peso de DHT.

La composición de la presente invención, cuando se usa para administrar DHT a un paciente femenino, puede administrarse en forma de una formulación de dosis unitaria que contiene DHT en una cantidad tal que, después de una única aplicación de la dosis unitaria al paciente, la cantidad de DHT circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente alcanzada en el periodo de 24 horas después de la aplicación es de aproximadamente 11,6 a aproximadamente 232.500 pg.h/ml, preferentemente de aproximadamente 116 a aproximadamente 116.250 pg.h/ml, y de la forma más preferente de aproximadamente 2.325 a aproximadamente 58.100 pg.h/ml mayor que la cantidad de DHT circulante ( $AUC_{0-24}$ ) en el suero sanguíneo del paciente que se habría alcanzado en el mismo periodo de 24 horas si no se hubiera administrado la dosis. Dicha dosis unitaria para pacientes femeninos implicará el uso de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 mg de DHT, de forma más probable una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg de DHT, y de la forma más probable en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg de DHT. En forma preferida, la dosis unitaria contiene hasta aproximadamente el 1% en peso de DHT.

La composición de la presente invención en forma de gel puede estar contenida en un tubo, un sobrecito, o una bomba dosificadora. Dicho tubo o sobrecito puede contener una dosis unitaria de la composición. Una bomba dosificadora puede ser capaz de dispensar una dosis medida de la composición.

Una afección en un paciente relacionada con una concentración de andrógeno por debajo de la normal en el suero sanguíneo del paciente puede tratarse administrando al paciente una composición de la presente invención. La composición puede administrarse por vía tópica. Si la composición está en forma de un gel, la composición puede frotarse sobre una membrana del paciente, por ejemplo, la piel, preferentemente piel intacta, limpia y seca, del hombro o la parte superior del brazo y/o la parte superior del torso, y mantenerse sobre ella durante un periodo de tiempo suficiente para la administración de andrógeno al suero sanguíneo del paciente.

La cantidad de dosificación dependerá de la afección a tratar, la frecuencia de administración de la dosis y la cantidad de andrógeno en la composición. Con el propósito de tratar hipogonadismo masculino, una cantidad de dosificación una vez al día preferida de un gel de testosterona al 1% de la presente invención contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 gramos de la composición, más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 gramos de la composición, y de la forma más preferente de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 gramos de la composición. Una cantidad de dosificación una vez al día preferida de un gel de DHT al 1% de la presente invención para el tratamiento de hipogonadismo masculino contiene de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 gramos de la composición, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 gramos de la composición, y de la forma más preferente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 gramos de la composición. Con el propósito de tratar deficiencia de testosterona femenina, una cantidad de dosificación una vez al día preferida de un gel de testosterona al 1% de la presente invención contiene de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 gramos de la composición, más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 7,5 gramos de la composición, y de la forma más preferente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 gramos de la composición. Una cantidad de dosificación una vez al día preferida de un gel de DHT al 1% de la presente invención para el tratamiento de deficiencia de testosterona femenina contiene de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 10 gramos de la composición, más preferentemente de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 gramos de la composición, y de la forma más preferente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 gramos de la composición. Si, después de que ha

5 pasado un periodo de tiempo después de la administración inicial de la composición (por ejemplo, de aproximadamente 7 a 14 días), la respuesta clínica inicial deseada no se ha alcanzado o si la concentración de andrógeno en el suero sanguíneo del paciente se ha determinado y descubierto que permanece por debajo de la concentración normal en adulto del mismo, la cantidad de la dosis, la frecuencia de la dosis y/o el número de aplicaciones de la dosis pueden incrementarse. Análogamente si, después de que ha pasado un periodo de tiempo después de la administración inicial de la composición (por ejemplo, de aproximadamente 7 a 14 días), la concentración de andrógeno en el suero sanguíneo del paciente se ha determinado y descubierto que está por encima la concentración normal en adulto, la cantidad de la dosis, la frecuencia de la dosis y/o el número de aplicaciones de la dosis pueden reducirse.

10 En situaciones en las que se aplica una dosis unitaria, una o más de dichas dosis unitarias pueden administrarse a un paciente, dependiendo de la afección a tratar, la cantidad de andrógeno a administrar y la frecuencia de administración. El número de dichas dosis unitarias puede incrementarse o reducirse según sea necesario, dependiendo de, tal como se ha indicado anteriormente, si se ha alcanzado un efecto clínico deseado y la concentración de andrógeno en el suero sanguíneo del paciente tratado.

15 La composición de la presente invención puede formularse mediante el uso de medios convencionales, por ejemplo, mezclando y agitando los ingredientes. Puede usarse un equipo convencional. Una de las ventajas de la presente invención es la capacidad de formular la composición sin recurrir a medios inusuales para alcanzar el resultado deseado. Pueden usarse recipientes de mezclado sencillos de vidrio o acero inoxidable. La composición puede formularse habitualmente a temperatura ambiente o ligeramente por encima y a presiones atmosféricas.

20 **Ejemplos**

A continuación se incluyen ejemplos de composiciones de la presente invención y de composiciones comparativas.

**Ejemplo 1**

25 El ejemplo a continuación describe la preparación de una composición que puede usarse como gel tópico para la administración de testosterona y que es ilustrativa de una composición de la presente invención. Las concentraciones de los ingredientes que comprende la composición se dan en porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición.

	<u>% en peso</u>
testosterona, micronizada, USP (B&B)	1,0
oxaciclohexadecan-2-ona - potenciador	8,0
propilenglicol, USP - co-potenciador	5,0
carboxipolimetileno (BFGoodrich; comercializado como Carbopol 980®) - agente espesante	1,5
copolímero de ácido acrílico/metacrilato de alquilo (BFGoodrich; comercializado como Pemulen-TR1) - agente espesante	0,3
etanol, puro, USP - disolvente	73,6
glicerina, USP - co-disolvente, emoliente, humectante y estabilizante de proteínas	5,0
polietilenglicol 1000, NF - inhibidor de la cristalización	0,5
cristales de tris amino - agente neutralizante	0,1
agua, estéril, para irrigación, USP	5,0

30 Una composición que comprende los ingredientes anteriores se preparó en un tamaño de lote de 1000 gramos. Todos los ingredientes se pesaron de forma precisa a dos decimales y a continuación se añadieron a un recipiente. Oxaciclohexadecan-2-ona, etanol, propilenglicol y glicerina se pesaron en un vaso de precipitados. Todas las etapas de mezclado tuvieron lugar a aproximadamente 22°C. Entre cada etapa de adición y durante la agitación, un tapón de teflón se colocó en la parte superior del recipiente para evitar la evaporación.

Ochenta gramos de oxaciclohexadecan-2-ona en forma sólida se calentaron en un baño de agua a de 40 a 50°C hasta que se fundieron y se añadieron a un recipiente. Cuatrocientos gramos de etanol se añadieron a continuación al recipiente mientras se usaban partes para aclarar repetidamente el vaso de precipitados que contenía oxaciclohexadecan-2-ona. Cincuenta gramos de propilenglicol y 50 gramos de glicerina se añadieron a continuación por separado, en ese orden, al recipiente y la mezcla resultante se agitó suavemente usando un agitador eléctrico hasta que los sólidos podían moverse libremente. Diez gramos de polvo de testosterona se añadieron a continuación al recipiente y la mezcla resultante se agitó hasta que la testosterona se disolvió completamente. Cinco gramos de polietilenglicol se añadieron seguidamente al recipiente y la mezcla resultante se agitó hasta que el polietilenglicol se disolvió completamente. Tres gramos de copolímero de ácido acrílico/metacrilato de alquilo y 15 gramos de carboxipolimetileno se añadieron a continuación por separado, en ese orden, al recipiente y la mezcla resultante se agitó a continuación durante aproximadamente una hora y veinte minutos. Trescientos treinta y seis gramos de etanol se añadieron a continuación al recipiente mientras se usaban partes del etanol para aclarar repetidamente los vasos de precipitados usados previamente. Mientras se agitaba el contenido del recipiente, 50 gramos de agua y 1 gramo de cristales de tris amino se combinaron y se pesaron en uno de los vasos de precipitados usados previamente, se agitaron hasta disolverlos y se añadieron lentamente gota a gota durante 20 minutos al centro del recipiente, cerca del vórtice, usando una pipeta de polietileno desechable. La agitación de la mezcla resultante continuó durante aproximadamente 18 horas. El orden de adición anterior no era crítico. Se recuperó un gel incoloro, de transparente a translúcido con una viscosidad de aproximadamente 3.500 cps (según lo medido en condiciones de medición estándar) y una fragancia similar al almizcle. El gel es capaz de ser exprimido desde un tubo o un sobrecito y de ser dispensado desde una bomba dosificadora.

### Ejemplo 2

El ejemplo a continuación describe la preparación de una composición que puede usarse como gel tópico para la administración de dihidrotestosterona (DHT) y que es ilustrativa de una composición de la presente invención. Las concentraciones de los ingredientes que comprende la composición se dan en porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición.

	<u>% en peso</u>
dihidrotestosterona (Diosynth)	1,0
oxaciclohexadecan-2-ona - potenciador	1,0
propilenglicol, USP - co-potenciador	5,0
carboxipolimetileno (BFGoodrich; comercializado como Carbopol 980®) - agente espesante	1,0
copolímero de ácido acrílico/metacrilato de alquilo (BFGoodrich; comercializado como Pemulen-TR1) - agente espesante	0,5
etanol, puro, USP - disolvente	74,0
glicerina, USP - co-disolvente, emoliente, humectante y estabilizante de proteínas	1,0
polietilenglicol 400, NF - inhibidor de la cristalización	0,25
cristales de tris amino - agente neutralizante	0,08
agua, estéril, para irrigación, USP	16,17

Una composición que comprende los ingredientes anteriores se preparó en un tamaño de lote de 400 gramos. Todos los ingredientes se pesaron de forma precisa a dos decimales y a continuación se añadieron a un recipiente. Oxaciclohexadecan-2-ona, etanol, propilenglicol y glicerina se pesaron en un vaso de precipitados. Todas las etapas de mezclado tuvieron lugar a temperatura ambiente. Entre cada etapa de adición y durante la agitación, un tapón de teflón se colocó en la parte superior del recipiente para evitar la evaporación.

Cuatro gramos de oxaciclohexadecan-2-ona en forma sólida se añadieron a un recipiente. A continuación se añadió etanol al recipiente mientras se usaban partes para aclarar repetidamente el vaso de precipitados que contenía oxaciclohexadecan-2-ona. Veinte gramos de propilenglicol y 4 gramos de glicerina se añadieron a continuación por separado, en ese orden, al recipiente y la mezcla resultante se agitó suavemente usando un agitador eléctrico hasta que los sólidos podían moverse libremente. Cuatro gramos de DHT se añadieron a continuación al recipiente y la

mezcla resultante se agitó hasta que la testosterona se disolvió completamente. Un gramo de polietilenglicol se añadió seguidamente al recipiente y la mezcla resultante se agitó hasta que el polietilenglicol se disolvió completamente. Dos gramos de copolímero de ácido acrílico/metacrilato de alquilo y 4 gramos de carboxipolimetileno se añadieron a continuación por separado, en ese orden, al recipiente y la mezcla resultante se agitó a continuación durante aproximadamente una hora y veinte minutos. El resto del etanol (un total de 296 gramos de etanol se usó en la preparación de este gel) se añadió a continuación al recipiente mientras se usaban partes del etanol para aclarar repetidamente los vasos de precipitados usados previamente. Mientras se agitaba el contenido del recipiente, 64,68 gramos de agua y 0,32 gramos de cristales de tris amino se combinaron y se pesaron en uno de los vasos de precipitados usados previamente y se agitaron hasta disolverlos. El orden de adición anterior no era crítico.

### Ejemplo 3

El ejemplo a continuación describe la preparación de una composición que puede usarse como gel tópico para la administración de dihidrotestosterona (DHT) y que es ilustrativa de una composición de la presente invención. Las concentraciones de los ingredientes que comprende la composición se dan en porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición. Esta composición es similar a la descrita en el Ejemplo 2 excepto que se usaron ligeramente menos etanol y cantidades ligeramente más grandes de glicerina, polietilenglicol 400 y agua.

	<u>% en peso</u>
dihidrotestosterona (Diosynth)	1,0
oxaciclohexadecan-2-ona - potenciador	1,0
propilenglicol, USP - co-potenciador	5,0
carboxipolimetileno (BFGoodrich; comercializado como Carbopol 980®) - agente espesante	1,0
copolímero de ácido acrílico/metacrilato de alquilo (BFGoodrich; comercializado como Pemulen-TR1) - agente espesante	0,5
etanol, puro, USP - disolvente	69,6
glicerina, USP - co-disolvente, emoliente, humectante, y estabilizante de proteínas	5,0
polietilenglicol 400, NF - inhibidor de la cristalización	0,5
cristales de tris amino - agente neutralizante	0,08
agua, estéril, para irrigación, USP	16,32

Una composición que comprende los ingredientes anteriores se preparó en un tamaño de lote de 400 gramos. Todos los ingredientes se pesaron de forma precisa a dos decimales y a continuación se añadieron a un recipiente. Oxaciclohexadecan-2-ona, etanol, propilenglicol y glicerina se pesaron en un vaso de precipitados. Todas las etapas de mezclado tuvieron lugar a temperatura ambiente. Entre cada etapa de adición y durante la agitación, un tapón de teflón se colocó en la parte superior del recipiente para evitar la evaporación.

Cuatro gramos de oxaciclohexadecan-2-ona en forma sólida se añadieron a un recipiente. A continuación se añadió etanol al recipiente mientras se usaban partes para aclarar repetidamente el vaso de precipitados que contenía oxaciclohexadecan-2-ona. Veinte gramos de propilenglicol y 20 gramos de glicerina se añadieron a continuación por separado, en ese orden, al recipiente y la mezcla resultante se agitó suavemente usando un agitador eléctrico hasta que los sólidos podían moverse libremente. Cuatro gramos de DHT se añadieron a continuación al recipiente y la mezcla resultante se agitó hasta que la testosterona se disolvió completamente. Dos gramos de polietilenglicol se añadieron seguidamente al recipiente y la mezcla resultante se agitó hasta que el polietilenglicol se disolvió completamente. Dos gramos de copolímero de ácido acrílico/metacrilato de alquilo y 4 gramos de carboxipolimetileno se añadieron a continuación por separado, en ese orden, al recipiente y la mezcla resultante se agitó a continuación durante aproximadamente una hora y veinte minutos. El resto del etanol (un total de 278,4 gramos de etanol se usó en la preparación de este gel) se añadió a continuación al recipiente mientras se usaban partes del etanol para aclarar repetidamente los vasos de precipitados usados previamente. Mientras se agitaba el contenido del recipiente, 65,28 gramos de agua y 0,32 gramos de cristales de tris amino se combinaron y se pesaron en uno de los vasos de precipitados usados previamente y se agitaron hasta disolverlos. El orden de adición anterior

no era crítico.

### Ejemplo comparativo C-1

5 Lo siguiente es la composición de AndroGel®, un gel tópico de testosterona al 1%: testosterona USP (la testosterona comprende el 1% en peso de esta composición), miristato de isopropilo, polímero de carboxivinilo, hidróxido sódico, agua purificada y etanol (el etanol comprende el 67,0% en peso de esta composición).

10 Lo siguiente es una descripción del uso comparativo de la composición de AndroGel® (en lo sucesivo “composición C-1”) y una composición de la presente invención (en lo sucesivo “composición N° 1”). La formulación de la composición N° 1 es tal como se describe en el Ejemplo 1 con la excepción de que se usó trometamina, y no tris amino, como agente neutralizante. Dado que se usó producción a gran escala para producir la composición N° 1, diversos procesos y cambios en el equipo se realizaron según fuera apropiado. Dichos cambios apropiados son conocidos por los expertos en la materia e incluyen cambios en el orden de las adiciones de ingredientes y los tiempos de mezclado. Además, durante el proceso de fabricación se añadió un excedente de etanol con el propósito de compensar la evaporación del mismo que se produce cuando se usa un equipo más grande.

15 Un total de 180 pacientes se seleccionaron para el presente estudio. Veintinueve pacientes masculinos hipogonadales (25 Caucásicos, 2 Asiáticos, 1 de Raza Negra y 1 Hispano) se seleccionaron para el tratamiento. La edad media de estos pacientes era de 61,2 ( $\pm 8,9$ ) años, la altura media era 70,2 ( $\pm 2,7$ ) pulgadas [178,3 ( $\pm 6,8$ ) cm], y el índice de masa corporal medio era de 27,1 ( $\pm 3,1$ ). Diecinueve pacientes tenían una concentración de testosterona a las 0800 h ( $\pm 30$  min) en el suero sanguíneo de por debajo de 250 ng/dl. Diez pacientes tenían una concentración de testosterona a las 0900 h ( $\pm 30$  min) en el suero sanguíneo de entre 250 y 300 ng/dl. Excepto por el hipogonadismo masculino, los pacientes estaban generalmente en buen estado de salud como se demostraba mediante el historial médico, exámenes físicos, evaluaciones clínicas de laboratorio y electrocardiograma obtenido en un plazo de 3 semanas antes de la administración inicial del fármaco del estudio. El estudio se realizó en el *Orlando Clinical Research Center*, Orlando, Florida Estados Unidos.

25 El presente estudio se realizó como un estudio cruzado completo de dos vías, de etiqueta abierta, aleatorizado. Cada uno de los pacientes recibió una única dosis de 5 g de la composición de la composición N° 1 y una única dosis de 5 g de la composición C-1 con un intervalo de separación de siete días en diferentes puntos del cuerpo (hombro derecho/izquierdo). La composición fue aplicada por el paciente, usando sus manos, a piel del hombro intacta, limpia y seca y fue frotada hasta secarla. Cada dosis contenía 50 mg de testosterona. Se recogieron muestras de sangre completa de aproximadamente 10 ml antes de la administración de la dosis y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 24 y 48 horas después de la administración de la dosis. Los pacientes se alojaron y supervisaron durante cada periodo de administración de la dosis durante aproximadamente 12 horas antes de la administración de la dosis hasta después de que se completó la recogida de sangre a las 24 horas. La recogida de sangre a las 48 horas se recogió al día siguiente.

35 Sueros de las muestras de sangre recogidas se separaron mediante centrifugado de las muestras de sangre a 1500 x g durante 10 minutos a 18°C. Los sueros resultantes se transfirieron a tubos de plástico y se congelaron inmediatamente y se almacenaron a -20°C ( $\pm 3$ °C) hasta que se ensayaron. El ensayo para testosterona total (T) se realizó usando el kit de ensayo de testosterona total Coat-a-Count® producido por Diagnostics Products Corporation. El ensayo para testosterona libre (FT) se realizó usando el kit de ensayo para testosterona libre Coat-a-Count® producido por Diagnostics Products Corporation. El ensayo para dihidrotestosterona (DHT) se realizó usando el kit de ensayo para Dihidrotestosterona Active™ producido por Diagnostics Systems Laboratories. Todos los ensayos fueron realizados por ICON Laboratories, Nueva York, Estados Unidos.

45 Las concentraciones en suero de T, FT y DHT se midieron y se determinaron las máximas concentraciones de las mismas alcanzadas durante el periodo de 48 horas ( $C_{max}$ ). Una curva de concentración en suero (no ajustada a la situación inicial) frente al tiempo se representó para T, FT y DHT. El área bajo la curva de concentración en suero frente al tiempo de 0 a 24 horas según lo determinado usando la regla trapezoidal lineal ( $AUC_{0-24}$ ) se midió para T, FT y DHT. Los resultados ajustados a la situación inicial se resumen en las Tablas 1 a 3 a continuación.

Tabla 1

Testosterona total ajustada a la situación inicial - Media (Desviación estándar) de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-24}$

Composición	$C_{max}$ (ng/dl)	AU $C_{0-24}$ (ng.h/dl)
Nº 1	480 ( $\pm 70,3$ )	5864,5 ( $\pm 77,9$ )
C-1	368 ( $\pm 60,9$ )	4499,1 ( $\pm 77,9$ )

Tabla 2

5 Testosterona libre ajustada a la situación inicial - Media (Desviación estándar) de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-24}$

Composición	$C_{max}$ (ng/dl)	$AUC_{0-24}$ (ng.h/dl)
Nº 1	20,08 ( $\pm 77,8$ )	240,7 ( $\pm 75,4$ )
C-1	14,55 ( $\pm 69,8$ )	164,2 ( $\pm 90,0$ )

Tabla 3

Dihidrotestosterona ajustada a la situación inicial - Mediana (Intervalo) de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-24}$ \*\*

Composición	$C_{max}$ (pg/dl)	$AUC_{0-24}$ (pg.h/dl) *
Nº 1	321 (23 a 964)	4891,0 (257,5 a 15259,1)
C-1	313 (16 a 1038)	4091,7(225,0 a 16034,5)

\* Un paciente fue excluido para  $AUC_{0-24}$  debido a que había un volumen de muestra insuficiente para análisis en el segundo periodo.

10 \*\*Las suposiciones de normalidad no se cumplieron para el modelo de ANOVA. Por lo tanto, se realizó un análisis no paramétrico.

15 Los valores anteriores en las Tablas 1 a 3 se estimaron usando el software farmacocinético WinNonlin. Los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{0-24}$  anteriores están ajustados a la situación inicial, con la situación inicial siendo la concentración previa a la dosis. El ajuste para  $C_{max}$  se realizó restando la concentración previa a la dosis de la concentración medida. Se generaron varios valores negativos. Estos valores se atribuyeron a cero a menos que se observaran en el último punto temporal de muestreo, en cuyo caso se ignoraron con fines farmacocinéticos. El ajuste para  $AUC_{0-24}$  se realizó restando la concentración previa a la dosis de testosterona en el suero sanguíneo del paciente de la concentración medida de la misma en cada tiempo de muestreo durante el periodo de 24 horas (se supone que, en pacientes hipogonadales, la concentración de testosterona durante el periodo de 24 horas no varía en gran medida).

20 Para T, la  $C_{max}$  ajustada a la situación inicial media después de la administración de la composición Nº 1 era aproximadamente el 30% mayor que la  $C_{max}$  ajustada a la situación inicial media después de la administración de la composición C-1. Para FT, la  $C_{max}$  ajustada a la situación inicial media después de la administración de la composición Nº 1 era aproximadamente el 38% mayor que la  $C_{max}$  ajustada a la situación inicial media después de la administración de la composición C-1. Para DHT, la  $C_{max}$  ajustada a la situación inicial media después de la administración de la composición Nº 1 era aproximadamente el 2,5% mayor que la  $C_{max}$  ajustada a la situación inicial media después de la administración de la composición C-1.

30 Para T, la  $AUC_{0-24}$  media después de la administración de la composición Nº 1 era aproximadamente el 30% mayor que la  $AUC_{0-24}$  media después de la administración de la composición C-1. Para FT, la  $AUC_{0-24}$  media después de la administración de la composición Nº 1 era aproximadamente el 45% mayor que la  $AUC_{0-24}$  media después de la administración de la composición C-1. Para DHT, la  $AUC_{0-24}$  media después de la administración de la composición Nº 1 era aproximadamente el 20% mayor que la  $AUC_{0-24}$  media después de la administración de la composición C-1.

Las concentraciones de testosterona total (T) en un varón adulto normal (de 300 ng/dl a 100 ng/dl) se prolongaron durante un periodo de tiempo después de la administración de una dosis de 5 gramos de la composición Nº 1.

En el uso de las composiciones N° 1 y C-1, se observaron tres máximos de concentración durante el periodo de 48 horas después de la aplicación. Estos máximos se producían a aproximadamente de 3 a 4 horas después de la aplicación, de 8 a 10 horas después de la aplicación y de 18 a 24 horas después de la aplicación (véase la figura 1).

**Ejemplo comparativo C-2**

5 Lo siguiente es la composición que se usa en el parche Androderm®, un parche transdérmico usado para administrar testosterona: testosterona USP; alcohol USP; glicerina USP; monooleato de glicerol; laurato de metilo; agua purificada USP; y copolímero de ácido acrílico.

10 El parche Androderm® tiene seis componentes. Avanzando desde el exterior hacia la superficie fijada a la piel, el sistema se compone de: (A) una capa de poliéster metalizado /Surlyn® (un copolímero de etileno-ácido metacrílico/película de soporte de acetato de etilenvinilo con tinta resistente al alcohol); (B) un depósito que contiene la composición anterior; (C) una membrana microporosa de polietileno permeable; y (D) una capa periférica de adhesivo acrílico que rodea a la zona de administración central del fármaco activo del sistema. Antes de la apertura del sistema y la aplicación a la piel, la superficie de administración central del sistema se selló con un disco laminado desprendible compuesto por un laminado de cinco capas que contiene poliéster, adhesivo de poliésteruretano, papel de aluminio, adhesivo de poliésteruretano y polietileno. El disco se fijó a y se retiró con un papel antiadherente, una película de poliéster recubierta de silicona, que se retiró antes de que se usara el sistema.

15 Lo siguiente es una descripción del uso comparativo de las composiciones del Ejemplo 1 (la “composición N° 1”) y del Ejemplo C-2 (en lo sucesivo la “composición C-2”).

20 Cuatrocientos seis pacientes masculinos entre 20 y 80 años de edad fueron tratados en 43 centros en los Estados Unidos. Los pacientes eran hipogonadales y mostraban concentraciones matinales de testosterona total (T) en la selección de menos de o iguales a 10,4 nmol/l (según lo medido en un laboratorio central) y uno o más síntomas de testosterona baja (por ejemplo, fatiga, disminución de la masa muscular, disminución de la libido, y disminución de la actividad sexual). Excepto por el hipogonadismo masculino, los pacientes estaban generalmente en buena salud.

25 Los pacientes se excluyeron del estudio si presentaban cualquier irritación o enfermedad cutánea generalizada que pudiera haber interferido en la absorción de andrógenos, habían recibido cualquier terapia con estrógenos, un antagonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, o terapia con hormona humana del crecimiento, o tenían un historial de drogadicción en un plazo de 12 meses. También se excluyeron pacientes que habían usado Viagra® en un plazo de 30 días, o fueron tratados con testosterona o suplementos anabólicos en un plazo de 6 semanas antes del estudio. Las características de los pacientes, según se dividen por grupo de ensayo (descritos más adelante), se resumen en la Tabla 4 a continuación. Las composiciones identificadas en la Tabla 4 como “N° 1”, “C-2” y “placebo” se administraron a los pacientes en los grupos de ensayo tal como se explica en la exposición que sigue a la Tabla 4.

Tabla 4

Características del paciente	Grupos de N° 1		Grupo de C-2	Placebo	Total
	5 g/día	10 g/día			
<b>Estadísticas demográficas</b>					
N° de pacientes	99	106	102	99	406
Edad (años)	58,1±9,7	56,8±10,6	60,5±9,7	56,8±10,8	58,0±10,3
Altura (cm)	178±6	178±8	178±6	180±7	179± 7
Peso (kg)	95,7±13,4	95,7±14,4	95,1±13,5	98,5±15,6	96,2±14,2
IMC*	30,0±3,7	29,9±3,3	29,9±3,8	30,3±3,8	30,0±3,6
Testosterona (nmol/l)†	8,1±2,0	8,1±2,2	8,3±2,4	7,9±2,8	8,1±2,3

35



(continuación)

Causa de hipogonadismo masculino					
Primaria (n)	8	7	4	3	22
Secundaria (n)	91	98	98	95	382
Envejecimiento (%)	70,7	58,1	66,7	61,2	64,1
Normogonadotrófica (%)	19,2	30,5	26,5	31,6	27,0

Los valores demográficos se expresan como medias  $\pm$  una desviación estándar n = número de pacientes

\* IMC = índice de masa corporal

† Testosterona = concentración en suero a las 8 a.m. en el examen de selección

5 Ciento seis pacientes recibieron 10 g/día de la composición N° 1 contenida en dos tubos de 5 g/día (en lo sucesivo el "grupo de N° 1 de 10 g/día"); 99 pacientes recibieron 5 g/día de la composición N° 1, contenida en un tubo de 5 g/día, y 5 g/día de un gel placebo, contenido en otro tubo de 5 g/día (en lo sucesivo el "grupo de N° 1 de 5 g/día"); 102 pacientes se trataron usando dos parches Androderm® al día, conteniendo cada parche la composición C-2 con 12,2 mg de testosterona y cada uno administrando aproximadamente 2,5 mg/día de testosterona para una dosificación total de aproximadamente 5,0 mg/día de testosterona (en lo sucesivo el "grupo de C-2"); y 99 pacientes  
10 recibieron 10 g/día del gel placebo anterior contenido en dos tubos de 5 g/día (en lo sucesivo el "grupo de placebo"). El gel placebo se modeló a partir del gel de la composición N° 1 con la excepción de que la testosterona no está presente y se añadió etanol adicional. El estudio era doble ciego para los grupos de N° 1 y el grupo de placebo y de etiqueta abierta para el grupo de C-2.

15 Todos los tratamientos con fármacos del estudio se aplicaron por la mañana y las aplicaciones repetidas se producían en el mismo momento del día durante todo el estudio. Cada uno de los pacientes en los grupos de N° 1 y el grupo de placebo aplicaba el contenido de dos tubos al día con el contenido de un tubo aplicado a la piel de un hombro y el contenido del otro tubo aplicado a la piel del otro hombro. Los pacientes asignados para recibir los parches que contenían la composición C-2 aplicaban dos parches adhesivos diariamente. Los puntos de aplicación incluían piel intacta y limpia de la espalda, el abdomen, la parte superior de los brazos y los muslos. Los parches  
20 debían ser llevados durante 24 horas y después sustituidos cada mañana a aproximadamente la misma hora.

25 El cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes asignados originalmente a aplicar 5 g/día de la composición N° 1 tenían una concentración media de testosterona total ( $C_{avg}$ ) el Día 30 de menos de 10,4 nmol/l (300 ng/dl) y se valoraron por lo tanto el Día 60 a una dosis de 10 g/día de dicha composición. El cuatro por ciento de los pacientes asignados originalmente a aplicar 10 g/día de la composición N° 1 tenían una  $C_{avg}$  el Día 30 de más de 34,7 nmol/l (1.000 ng/dl) y se valoraron por lo tanto el Día 60 a una dosis de 5 g/día de dicha composición.

30 El noventa por ciento de los pacientes en los grupos de N° 1, el 92% de los pacientes del grupo de placebo, y el 75% de los pacientes en el grupo de C-2 completaron el estudio de 90 días. La razón principal para la mayor tasa de interrupciones en el grupo de C-2 eran acontecimientos adversos (17%), con la mayoría de los acontecimientos estando relacionados con irritaciones de la piel en el sitio del parche. El cumplimiento del protocolo del estudio era del 94,9% para el grupo de placebo, el 95,5% para el grupo de C-2 y el 97,1% para el grupo de N° 1. El noventa y tres por ciento de los pacientes presentaban un cumplimiento del 80% o mayor.

35 Un perfil de situación inicial a las 24 horas para concentraciones de testosterona total (T), testosterona libre (FT) y dihidrotestosterona (DHT) en el suero sanguíneo se midió para los pacientes usando muestras de suero tomadas durante un periodo de 24 horas a las 0, 2, 4, 8, 12 y 24 horas el día inmediatamente anterior al día de la primera dosis del fármaco del estudio. Los días 30 y 90, los pacientes tenían un perfil a las 24 horas para concentraciones de T, FT y DHT en el suero sanguíneo medidas usando datos recogidos de muestras de suero tomadas previamente a la dosis y a las 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la administración del fármaco. La concentración media de testosterona total durante el periodo de 24 horas ( $C_{avg}$ ), la concentración mínima de testosterona durante el periodo de 24 horas ( $C_{min}$ ), y la concentración máxima de testosterona durante el periodo de 24 horas ( $C_{max}$ ) se midieron.  
40 Los resultados se resumen en las Tablas 5 y 6.

El ensayo para T se realizó usando el kit de ensayo de testosterona total Coat-a-Count® producido por Diagnostics Products Corporation. El ensayo para FT se realizó usando el kit de ensayo de testosterona libre Coat-a-Count® producido por Diagnostics Products Corporation. El ensayo para DHT se realizó usando el kit de ensayo de Dihidrotestosterona Active™ producido por Diagnostics Systems Laboratories.

- 5 La Tabla 5 a continuación muestra las concentraciones de testosterona total (T) para los grupos anteriores medidas antes del tratamiento (situación inicial) y en los Días 30 y 90.

Tabla 5

Farmacocinética de testosterona

Testosterona (nmol/l): Media los Días 30 y 90

		Grupos de N° 1		Grupo de C-2	Grupo de Placebo
		5 g/día	10 g/día		
<b>Día 30</b>					
C <sub>avg</sub>	situación inicial	8,6 ± 2,8	7,8 ± 2,8	8,2 ± 2,8	7,5 ± 2,8
	Real	12,7 ± 6,5	21,3 ± 9,9***	12,7 ± 4,2	7,3 ± 2,8
C <sub>min</sub>	situación inicial	6,8 ± 2,9	6,2 ± 2,6	6,7 ± 2,3	5,9 ± 2,3
	Real	7,7 ± 4,4*	13,6 ± 6,5***	6,2 ± 2,9	5,7 ± 2,2
C <sub>max</sub>	situación inicial	10,7 ± 3,6	9,9 ± 3,2	10,2 ± 3,7	9,5 ± 3,6
	Real	18,8 ± 12,9*	31,2 ± 19,8***	18,8 ± 6,9	9,4 ± 3,8
<b>Día 90</b>					
C <sub>avg</sub>	situación inicial	9,2 ± 3,4	7,7 ± 2,4	8,3 ± 2,8	7,6 ± 2,8
	Real	13,8 ± 8,1	17,1 ± 8,2***	11,9 ± 4,6	7,3 ± 2,7
	Situación inicial	7,9 ± 2,8	6,1 ± 2,3	6,7 ± 2,1	6,0 ± 2,4
	Real	8,7 ± 3,9***	10,9 ± 6,0***	5,7 ± 2,8	5,9 ± 2,4
C <sub>max</sub>	situación inicial	11,3 ± 4,1	9,8 ± 2,9	10,3 ± 3,7	9,5 ± 3,6
	Real	19,5 ± 12,2	29,4 ± 13,8***	18,5 ± 8,2	9,1 ± 3,5

Los valores se expresan como medias ± una desviación estándar

Cambio desde la situación inicial significativo frente al grupo de C-2\* p<0,05, \*\*\* p<0,001

10

15

Para testosterona total (T), en la situación inicial la C<sub>avg</sub> media para todos los estaba por debajo del intervalo del varón adulto normal (de 10,4 a 34,7 nmol/l). El Día 30, la C<sub>avg</sub> media para el grupo de N° 1 de 5 g/día había aumentado aproximadamente el 50% respecto a la situación inicial con un aumento similar demostrándose en el grupo de C-2 y la C<sub>avg</sub> media para el grupo de N° 1 de 10 g/día había aumentado aproximadamente el 173% respecto a la situación inicial (una diferencia significativa (P < 0,001) en comparación con el grupo de C-2). La C<sub>avg</sub> para el grupo de placebo no cambiaba. El grado de fluctuación durante un día en los valores de testosterona total ((C<sub>max</sub>-C<sub>mir</sub>)/C<sub>avg</sub>) era significativamente más pequeño en los dos grupos de N° 1 en comparación con el grupo de C-2. La C<sub>min</sub> media aumentaba significativamente en ambos grupos de N° 1 mientras que la C<sub>min</sub> para el grupo de C-2 disminuía. El Día 90, se observaron resultados similares en los grupos de tratamiento. Aproximadamente el 75% de

los pacientes en el grupo de N° 1 de 5 g/día y el 80% de los pacientes en el grupo de N° 1 de 10 g/día tenían valores de  $C_{avg}$  por encima de 10,4 nmol/l. Por el contrario, el 57% de los pacientes en el grupo de C-2 y el 10% de los pacientes en el grupo de placebo tenían valores de  $C_{avg}$  por encima de 10,4 nmol/l. La  $C_{min}$  medias aumentaban significativamente en ambos grupos de N° 1 mientras que la  $C_{min}$  disminuía en el grupo de C-2.

5 La Tabla 6 a continuación muestra concentraciones de dihidrotestosterona en suero para los grupos anteriores medidas antes del tratamiento (situación inicial) y en los Días 30 y 90.

Tabla 6

Farmacocinética de la dihidrotestosterona

Dihidrotestosterona (nmol/l): Media los Días 30 y 90

		Grupos de N° 1		Grupos de C-2	Grupo de Placebo
		5 g/día	10 g/día		
<b>Día 30</b>					
$C_{avg}$	situación inicial	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2
	real	1,2 ± 0,7***	1,9 ± 1,0***	0,6 ± 0,3	0,4 ± 0,2
$C_{min}$	situación inicial	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1
	Real	0,8 ± 0,6***	1,4 ± 0,9***	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2
$C_{max}$	situación inicial	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,2
	Real	1,7 ± 1,0***	2,6 ± 1,4***	0,8 ± 0,7	0,5 ± 0,3
<b>Día 90</b>					
$C_{avg}$	situación inicial	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2
	Real	1,5 ± 0,7***	1,8 ± 0,9***	0,6 ± 0,3	0,4 ± 0,2
$C_{min}$	situación inicial	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
	Real	1,0 ± 0,6***	1,2 ± 0,7***	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2
$C_{max}$	situación inicial	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2
	real	2,0 ± 0,9***	2,3 ± 1,2***	0,8 ± 0,4	0,5 ± 0,3

Los valores se expresan como medias ± una desviación estándar

Cambio desde la situación inicial significativo frente al grupo de C-2 \*\*\*p<0.001

10

Para DHT, en la situación inicial la  $C_{avg}$  media para todos los grupos estaba por debajo del intervalo para un varón adulto normal (de 0,9 a 2,6 nmol/l). Los cambios de la media en  $C_{avg}$  desde la situación inicial hasta el Día 30 para los grupos de N° 1 de 5 g/día y de 10 g/día eran más de cuatro y siete veces más grandes, respectivamente, que los cambios observados en el grupo de tratamiento de C-2 ( $P < 0,001$  para cada comparación). Además, la  $C_{min}$ , en ambos grupos de N° 1 aumentaba en un grado significativamente mayor que  $C_{min}$  en el grupo de C-2 ( $P < 0,001$  para cada comparación).

15

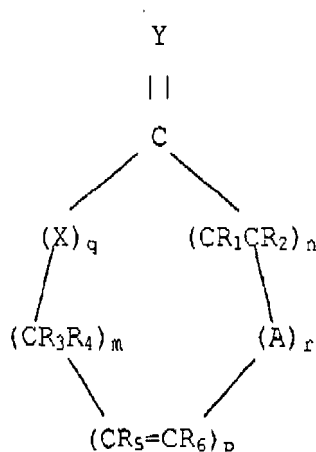
La masa corporal total (TBM), masa corporal magra (LBM), masa grasa (FM) y el porcentaje de grasa (%F) se midieron para los pacientes anteriores usando absorptimetría de rayos x de doble energía (DXA) el día

- 5 inmediatamente antes del día de la primera dosis del fármaco del estudio y el Día 90 (los resultados se muestran en la figura 2). Las mediciones se monitorizaron a nivel central y fueron analizadas por Synarc, Inc. (Maynard, Massachusetts, Estados Unidos.). El Día 90, la LBM en el grupo de N° 1 de 10 g/día aumentaba en un grado significativamente mayor que en el grupo de C-2 o el de placebo ( $P < 0,05$  para cada comparación) con cambios medios desde la situación inicial de  $1,5 \pm 4,5$ ,  $1,7 \pm 2,6$ ,  $0,9 \pm 1,8$ , y  $0,6 \pm 1,8$  kg para el grupo de N° 1 de 5 g/día, el grupo de N° 1 de 10 g/día, el grupo de C-2 y el grupo de placebo, respectivamente. Con la excepción del grupo de placebo, todos los grupos mostraban descensos de la FM que eran significativos comparados con el placebo ( $P < 0,01$ ). Se observaron reducciones de  $0,8 \pm 2,4$ ,  $0,8 \pm 2,0$ ,  $0,4 \pm 1,8$  y  $0,1 \pm 1,5$  kg en el grupo de N° 1 de 5 g/día, el grupo de N° 1 de 10 g/día, el grupo de C-2, y el grupo de placebo, respectivamente.
- 10 La incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento era del 29,1%, 36,9%, 62,7% y 40,4% en el grupo de N° 1 de 5 g/día, el grupo de N° 1 de 10 g/día, el grupo de C-2 y el grupo de placebo, respectivamente. Aunque el tratamiento en los grupos de N° 1 y el grupo de placebo era relativamente bien tolerado durante el periodo de estudio de 90 días, los pacientes del grupo de C-2 experimentaron una tasa sustancialmente más alta de acontecimientos adversos. Los observados más habitualmente eran eritema en el punto de aplicación, sarpullido en el punto de aplicación, prurito en el punto de aplicación, reacciones en el punto de aplicación e irritación en el punto de aplicación.
- 15 Ningún paciente en los grupos de N° 1 abandonó debido a reacción cutánea; mientras que el 15% de los pacientes abandonaron en el grupo de C-2 como resultado de reacciones dérmicas localizadas.
- 20 Se estudió la distribución de frecuencia de pacientes que tienen valores de irritación cutánea positivos. El sistema de valoración se basaba en una serie categórica de cinco puntos de 0 (sin eritema) a 4 (eritema intenso con edema y ampollas/erosión). Tal como puede verse, los acontecimientos se producían principalmente en el grupo de C-2 y solamente unas pocas reacciones leves se produjeron en los grupos de N° 1 y de placebo. Adicionalmente, se demostró que los parches que contenían C-2 actuaban como irritante en algunos pacientes que experimentaban signos clásicos de dermatitis por contacto y que el grupo de N° 1 no experimentaba ninguna irritación más que el grupo de placebo.
- 25

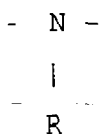
REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:

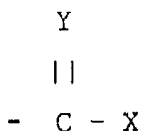
- 5 (A) un andrógeno seleccionado entre el grupo constituido por testosterona, sales de testosterona, complejos de testosterona, ésteres de testosterona, dihidrotestosterona, sales de dihidrotestosterona, complejos de dihidrotestosterona, ésteres de dihidrotestosterona y precursores de testosterona o dihidrotestosterona que son DHEA, pregnenolona, progesterona, 17-OH-progesterona y androsterona;
- (B) un potenciador de Hsieh, que es un compuesto de la fórmula estructural;



en la que X e Y son oxígeno, azufre o un grupo imino de la estructura



- 10 o =N-R; con la condición de que, cuando Y es un grupo imino, X es un grupo imino, y cuando Y es azufre, X es azufre o un grupo imino; A es un grupo que tiene la estructura



- 15 en la que X e Y son tal como se han definido anteriormente; m y n son números enteros que tienen un valor de 1 a 20 y la suma de m+n no es mayor de 25; p es un número entero que tiene un valor de 0 ó 1; q es un número entero que tiene un valor de 0 ó 1; r es un número entero que tiene un valor de 0 ó 1; y cada uno de R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> es, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser de cadena lineal o ramificado, siempre que solamente uno de R<sub>1</sub> a R<sub>6</sub> pueda ser un grupo alquilo; con la condición de que, cuando p, q y r son 0 e Y es oxígeno, entonces m+n es al menos 11; y con la condición adicional de que, cuando X es un grupo imino, q es igual a 1, Y es oxígeno, y p y r son 0, entonces m+n es al menos 11.

- 20 C) un agente espesante.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante únicamente es para comodidad del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente Europea. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza toda responsabilidad a este respecto.*

5

**Documentos e patente citados en la descripción**

- US 5968919 A, Samour [0017]
- US 6503894 B, Dudley [0017]
- 10 • US 5023252 A, Hsieh [0019] [0020] [0021]  
[0022] [0023] [0024] [0025] [0026] [0030]