

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 899**

51 Int. Cl.:

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2001 E 01964525 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 1322336**

54 Título: **Método para aumentar las concentraciones de testosterona y esteroides relacionados en las mujeres**

30 Prioridad:

30.08.2000 US 651777

01.11.2000 US 703753

21.05.2001 US 292398 P

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

25.09.2013

73 Titular/es:

**UNIMED PHARMACEUTICALS, LLC (50.0%)
c/o Abbott Laboratories, 100 Abbott Park Road,
Department 0377, Building AP6A-1
Abbott Park, IL 60064-6008, US y
BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG (50.0%)**

72 Inventor/es:

DUDLEY, ROBERT E.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 423 899 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

Método para aumentar las concentraciones de testosterona y esteroides relacionados en las mujeres

Campo de la invención

5 La presente invención está relacionada con métodos, kits, combinaciones, y composiciones para la administración transdérmica de una cantidad eficaz de testosterona utilizando una formulación de gel hidroalcohólico.

Descripción de la técnica relacionada

10 Las preparaciones transdérmicas de testosterona han proporcionado un sistema de administración útil para normalizar los niveles de testosterona en suero en hombres con hipogonadismo y prevenir los síntomas clínicos y los efectos a largo plazo de la deficiencia de andrógenos en los hombres. Las preparaciones transdérmicas de testosterona disponibles incluyen, por ejemplo, Testoderm®, Testoderm® TTS, y ANDRODERM®. La testosterona también está disponible en otras formulaciones que incluyen las disponibles como inyectables, por ejemplo, DEPO-TESTOSTERONA® (cipionato de testosterona), y DELATESTRYL BTG® (enantato de testosterona), o como un gel, por ejemplo, ANDROGEL® comercializado por Unimed Pharmaceuticals, Inc., Deerfield, Illinois, el solicitante de esta solicitud.

15 En los hombres, los parches transdérmicos se aplican a la piel del escroto u otras partes del cuerpo. Recientemente, un gel de testosterona de uno por ciento ha sido aprobado para su uso en hombres, y proporciona flexibilidad de dosificación con irritación mínima de la piel. Este gel se comercializa bajo el nombre de ANDROGEL®. La solicitud de patente internacional WO 99/24041 divulga un gel hidroalcohólico para uso en el tratamiento de la deficiencia de testosterona en los hombres, dicho gel comprende testosterona, un sistema de potenciación de la penetración que comprende ácido oleico, un alcohol C₁-C₄ y un glicol. Sin embargo, todos los productos transdérmicos de testosterona disponibles actualmente están contraindicados específicamente para su uso en mujeres en los Estados Unidos. Además, ninguna de las modalidades de tratamiento androgénico disponibles en la actualidad para las mujeres, por ejemplo, metiltestosterona oral, inyecciones de éster de testosterona intramusculares o implantes subcutáneos de testosterona puede lograr niveles séricos reproducibles de testosterona en una base diaria consistente.

A. Fisiología de la testosterona en las mujeres

20 La excreción de esteroides androgénicos en la orina de las mujeres adultas se demostró hace más de 50 años. Desde entonces, los fisiólogos y los clínicos han explorado las fuentes y funciones biológicas de la testosterona y otras hormonas androgénicas endógenas en la mujer, véase, por ejemplo, Geist SH, Androgen therapy in the human female, *J. Clin. Endocrinol.* 1941; 1:154-161. Se sabe ahora que los andrógenos son secretados tanto por los ovarios como por las glándulas suprarrenales en las mujeres. Cada fuente contribuye con alrededor del 50% (directamente y a través de precursores) (véase, por ejemplo, Abraham G.E., Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974; 39:340-346) a los aproximadamente 300 µg de testosterona producidos diariamente en las mujeres sanas "con ciclos" (véase, por ejemplo, Southren A. L., et al., Further study of factors affecting the metabolic clearance rate of testosterone in man, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1968; 28:1105-1112). Mientras que los efectos adversos del exceso de producción de andrógenos, como ocurre en el síndrome del ovario policístico y ciertos tumores que producen andrógenos, han sido bien descritos (véase, por ejemplo, Lobo RA, Capítulo 20: Androgen excess in infertility, Contraception and Reproductive Endocrinology, tercera edición. DR Mishell, V. Davajan y R. Lobo, editores. Blackwell Scientific Publications, Boston, páginas 422-446, 1991), los efectos fisiológicos normales de los andrógenos en las mujeres han sido mucho menos apreciados. Como se infiere de los estudios en animales, la fisiología masculina, y los síntomas de las mujeres con deficiencia en la producción de andrógenos, los principales efectos fisiológicos de los andrógenos en las mujeres normales incluyen, pero no se limitan a efectos anabólicos en el músculo, piel, cabello y hueso; efectos estimulantes sobre la eritropoyesis, efectos moduladores sobre la función inmune, y efectos psicológicos sobre el estado de ánimo, el bienestar y la función sexual.

45 Además, los andrógenos endógenos son importantes para el desarrollo de vello púbico y se cree que modulan la acción de los estrógenos y progestinas en una variedad de tejidos diana reproductivos. También se cree que los andrógenos juegan un papel importante en la modulación de la función secretora de la glándula lagrimal.

50 El cincuenta por ciento de la testosterona circulante se deriva de la secreción ovárica directa en las células tecales bajo el control de la hormona luteinizante. La otra mitad se deriva de la conversión periférica de los andrógenos precursores adrenales deshidroepiandrosterona, androstenodiona, y sulfato de deshidroepiandrosterona. La testosterona también se puede convertir en dihidrotestosterona o estradiol. Por lo tanto, la testosterona sirve como una hormona y como una pro-hormona.

La testosterona circula en la sangre con un 98% de unión a proteínas. En las mujeres, aproximadamente el 66% de la unión es a la globulina de unión de alta afinidad a las hormonas sexuales. El 34% restante se une débilmente a la albúmina. Por lo tanto, una serie de mediciones para la testosterona son disponibles en los laboratorios clínicos. El término testosterona "libre" como se usa en este documento, se refiere a la fracción de la testosterona en la sangre que no se une a las proteínas. El término "testosterona total" o "testosterona", como se usa en este documento significa la testosterona libre más la testosterona unida a proteínas. El término "testosterona biodisponible" como se utiliza en este documento, se refiere a la testosterona no unida a la globulina de unión de alta afinidad a las hormonas sexuales e incluye la débilmente unida a la albúmina. El orden de afinidad para los esteroides más fuertemente vinculados por la globulina de unión a las hormonas sexuales es dihidrotestosterona > testosterona > androstenodiona > estrógeno. La globulina de unión a las hormonas sexuales se une débilmente a la dihidrotestosterona, pero no al sulfato de dihidrotestosterona. La Tabla 1 muestra niveles hormonales aproximados en mujeres premenopáusicas normales.

Tabla 1: Niveles hormonales en mujeres premenopáusicas normales

Hormona	Promedio ± de	Mediana	Intervalo
Testosterona (nmoles/l)	1,20 ± 0,69	0,98	0,4 – 2,7
Testosterona libre (pmoles/l)	12,80 ± 5,59	12,53	4,1 – 24,2
% De testosterona libre de la testosterona total	1,4 ± 1,1	1,1	0,4 – 6,3
Hormona luteinizante (UI/l)	7,2 ± 3,3	6,7	3,0 – 18,7
Hormona estimuladora del folículo (UI/l)	4,7 ± 3,6	4,2	1,5 – 21,4
Globulina de unión a hormonas sexuales (nmoles/l)	66,1 ± 22,7	71,0	17,8 – 114,0

Sin embargo, no existe un consenso general sobre lo que constituye "deficiencia de testosterona" en las mujeres porque, históricamente, ha sido imposible desarrollar ensayos capaces de medir niveles hormonales tan pequeños. Esto es especialmente cierto en la medición de los niveles de testosterona libre o biodisponible. Por lo tanto, las pruebas de laboratorio actualmente disponibles, incluyendo la medición de los niveles de testosterona total, libre, y biodisponible, no se han utilizado ampliamente para identificar a las mujeres hipoandrogénicas.

B. Administración de andrógenos en la mujer

En comparación con otros estados de deficiencia hormonal, la deficiencia de testosterona en las mujeres ha sido ignorada en gran medida como una entidad clínica. Sin embargo, existen poblaciones de pacientes bien definidas en las que la producción de andrógenos es claramente deficiente y donde la sintomatología asociada se ha descrito, incluyendo, por ejemplo, las mujeres jóvenes ooforectomizadas/histerectomizadas, mujeres post-menopáusicas con terapia de reemplazamiento de estrógeno, mujeres que toman anticonceptivos orales, mujeres con disfunción adrenal, mujeres con supresión adrenal inducida por corticosteroides, y mujeres positivas de virus de la inmunodeficiencia humana.

A pesar de los claros beneficios de la administración de testosterona tanto a las mujeres normales como a las mujeres con deficiencia de testosterona, casi todas las preparaciones de administración de testosterona para uso humano están diseñadas para hombres con hipogonadismo que requieren cantidades significativamente mayores de testosterona que las mujeres con deficiencia de testosterona. Como resultado de ello, estas formulaciones y dispositivos no son adecuados para las mujeres que requieren dosis bajas de testosterona. La inyección intramuscular de ésteres de testosterona, por ejemplo, es la forma popular de reemplazo de andrógenos para los hombres, pero no es satisfactoria para las mujeres debido a los elevados niveles de testosterona en los primeros 2-3 días después de la inyección. Por otra parte, muchas mujeres reportan aumento del acné y cliteromegalia ocasional con este tipo de administración de testosterona. Los pacientes que reciben la terapia de inyección a menudo se quejan de que el mecanismo de administración es doloroso y causa reacciones locales en la piel.

Debido a que se ha demostrado que el aumento de las concentraciones de testosterona altera el rendimiento sexual y la libido, los investigadores han investigado métodos de administración de la testosterona a los hombres. Estos métodos incluyen inyecciones intramusculares (43%), sustitución oral (24%), implantes de pélets (23%) y parches transdérmicos (10%). Un resumen de estos métodos se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Formas de aplicación y dosificación de varias preparaciones de testosterona

Preparación	Vía de aplicación	Dosis completa de sustitución
En uso clínico		
Enantato de testosterona	Inyección intramuscular	200-25,0 g cada 2-3 semanas
Cipionato de testosterona	Inyección intramuscular	200 mg cada 2 semanas
Undecanoato de testosterona	Oral	2-4 cápsulas a 40 mg por día
Parche transdérmico de testosterona	Piel del escroto	1 membrana por día

Parche transdérmico de testosterona Implantes de testosterona	Piel no del escroto Implante bajo la piel abdominal	1 0 2 sistemas por día 3-6 implantes de 200 mg cada 6 meses
En desarrollo Ciclodextrina de testosterona Undecanoato de testosterona Buciclato de testosterona microesferas de testosterona	Sublingual Inyección intramuscular Inyección intramuscular Inyección intramuscular	2,5-5,0 mg dos veces diariamente 1000 mg cada 8-10 semanas 1000 mg cada 12-16 semanas 315 mg durante 11 semanas
Obsoleto 17 α -metiltestosterona Fluoximesterona	Oral Sublingual Oral	25-5,0 g por día 10-25 mg por día 10-20 mg por día

5 Sin embargo, ninguno de los actuales productos de reemplazamiento de testosterona disponibles para su uso en mujeres está aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento crónico de los estados de deficiencia de testosterona de las mujeres que se describen en este documento. Además, los productos de metiltestosterona actualmente disponibles, que se pueden administrar por vía oral, ya no se recomiendan como un método de reemplazo de testosterona para hombres con hipogonadismo, véase, por ejemplo, Gooren L.J. G. y Polderman K.H., Safety aspects of androgens. En Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. E. Nieschlag and H.M. Behre, editores, Springer-Verlag, Heidelberg, página136 (1990). Los ésteres de testosterona inyectables de acción prolongada, tales como el enantato o cipionato se formulan para la administración de una dosis alta a los hombres (por ejemplo, 200 - 300 mg) y producen niveles hormonales supra-fisiológicos, incluso cuando se administran en dosis más bajas a las mujeres (por ejemplo 50 - 100 mg) (véase, por ejemplo, Sherwin B.B. y Gelfand M.M., Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151:153-160). Implantes de testosterona, que se han utilizado experimentalmente en el pasado, del mismo modo pueden producir niveles hormonales supra-fisiológicos en las mujeres, véase, por ejemplo, Burger H.G. et al., The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results, *Maturitas* 1984; 6:351-358. Los niveles de andrógenos supra-fisiológicos asociados con estos productos han producido efectos secundarios virilizantes en algunos pacientes, véase, por ejemplo, Burger H.G. et al., (1984). Véase también, por ejemplo, Sherwin B.B. and Gelfand M.M., (1985). Véase también, por ejemplo, Urman B., et al., Elevated serum testosterone, hirsutism and virilism associated with combined androgen-estrogen hormone replacement therapy, *Obstet. Gynecol.*, 1991; 7:595-598.

25 Teniendo en cuenta lo anterior, sin embargo, ESTRATEST®, que es una combinación de metiltestosterona y estrógenos esterificados en formulaciones de comprimidos orales, es el producto androgénico más comúnmente usado para tratar a las mujeres en los Estados Unidos. En la actualidad, sin embargo, su única indicación aprobada es para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos asociados con la menopausia en aquellos pacientes que no mejoran con los estrógenos solos. Dosis farmacológicas de metiltestosterona más altas que las que se sugieren para hombres con hipogonadismo también se han utilizado para tratar el cáncer de mama en las mujeres. Sin embargo, la administración oral produce niveles de testosterona inadecuados y patrones de absorción impredecibles entre los pacientes (Buckler 1998). Además, debido a que el hígado metaboliza la preparación, hay un riesgo de hepatotoxicidad por no hablar de metabolismo de primer paso.

30 Los implantes de pelets de testosterona (50 mg o 100 mg de testosterona) insertados con anestesia local en la pared abdominal se han utilizado en conjunción con implantes de pelets de estrógeno durante muchos años. Los niveles de testosterona alcanzan un máximo alrededor de un mes después de la implantación y luego vuelven a su nivel de línea de base a los cinco o seis meses. Los niveles de testosterona son altos y se caracterizan por importantes aumentos y caídas durante varios meses y marcadas variaciones individuales en este periodo. Además, los implantes requieren un procedimiento quirúrgico que muchos hombres y mujeres simplemente no desean soportar. En hombres con hipogonadismo, por ejemplo, la terapia de implantes incluye un riesgo de extrusión (8,5%), sangrado (2,3%), o infección (0,6%).

40 Teniendo en cuenta los problemas asociados con los métodos de administración de testosterona por inyección, por vía oral y basados en implantes, los investigadores han empezado recientemente a experimentar con preparaciones de liberación más controlada que puedan ofrecer niveles de testosterona estables y fisiológicos a las mujeres. En la última década, la administración transdérmica de estradiol ha sido reconocida como un método seguro, fisiológicos y amigable con el paciente para la terapia de reemplazamiento de estrógeno en las mujeres. Los parches de estradiol de segunda generación que utilizan la tecnología de matriz de adhesivo han estado recientemente disponibles en los Estados Unidos y Europa. Ya existe la tecnología de matriz ahora para administrar por vía transdérmica cantidades fisiológicas de testosterona sola para el tratamiento de estados de deficiencia androgénica en las mujeres. Como las poblaciones de pacientes definidos anteriormente son aproximadamente 50% deficientes en su producción de

testosterona, los sistemas transdérmicos se han diseñado para proporcionar aproximadamente la mitad de la tasa de producción diaria de testosterona normal o alrededor de 150 µg por día. La administración transdérmica de testosterona basada en la tecnología de matriz ha sido utilizada con éxito en las mujeres para tratar el síndrome de desgaste en la inmunodeficiencia adquirida y disfunción sexual femenina después de la ooforectomía.

5 Se han probado dos parches de testosterona para las mujeres en estudios clínicos. Buckler y sus colaboradores han investigado un parche de testosterona (Ethical Pharmaceuticals, Reino Unido) que proporciona 840, 1.100, o 3.000 µg de testosterona por día aplicado dos veces por semana a la pared abdominal anterior, pero no han divulgado la composición del parche (Buckler 1998). Otro parche, el parche TMTDS (Watson Laboratories, Salt Lake City, UT), es un parche translúcido que tiene un área de superficie de 18 cm² que utiliza monooleato de sorbitano como
10 potenciador de la permeabilidad y un adhesivo acrílico hipoalergénico en una matriz libre de alcohol. El contenido promedio de testosterona de cada parche es de 4,1 mg. Cada parche está diseñado para proporcionar la testosterona a una tasa nominal de 150 µg de testosterona por día durante un periodo de aplicación de tres a cuatro días. Por lo tanto, el parche TMTDS se aplica dos veces por semana (Javanbakht et al. 2000).

15 Aunque los estudios clínicos han informado de que el parche que contiene testosterona es capaz de aumentar las concentraciones de testosterona en las mujeres a través de un mecanismo de liberación controlada, los parches no proporcionan flexibilidad de dosificación. Por otra parte, su visibilidad puede ser estéticamente poco atractivo para algunas mujeres y pueden tener tendencia a caerse, especialmente durante el ejercicio físico riguroso.

El documento de patente internacional WO 98/34621 divulga formulaciones que comprenden esteroides androgénicos para la administración tópica a la mucosa genital.

20 Los documento de patente de Estados Unidos US-A-5 955 455 y US-A-4 496 556 divulgan tratamientos usando formulaciones que contienen deshidroepiandrosterona (DHEA), un precursor de las hormonas sexuales que puede convertirse tanto en andrógenos como estrógenos.

Ninguno de estos documentos divulga una formulación para administración transdérmica que contenga testosterona.

25 Por estas y otras razones, por lo tanto, sería un avance difícil, pero muy deseado en la técnica proporcionar una formulación eficaz de testosterona administrada por vía percutánea para ser aplicada directamente a la piel de una mujer en la forma de, por ejemplo, un gel, ungüento, o crema, para tratar los trastornos de deficiencia de testosterona.

Descripción detallada de la presente invención

30 La presente invención está dirigida a composiciones de gel para tratar, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar un trastorno de deficiencia de testosterona, o los síntomas asociados con, o relacionados con un trastorno de deficiencia de testosterona en un mamífero hembra con necesidad de las mismas. El gel suministra por vía percutánea una cantidad de testosterona eficaz en el trastorno de deficiencia de testosterona, a un mamífero hembra. La presente invención incluye la composición de dicho gel para uso en revertir, detener o ralentizar la
35 progresión de un trastorno de deficiencia de testosterona, una vez que se vuelve clínicamente evidente, o para tratar los síntomas asociados con, o relacionados con el trastorno de deficiencia de testosterona. El paciente puede ya tener un trastorno de deficiencia de testosterona en el momento de la administración, o estar en riesgo de desarrollar un trastorno de deficiencia de testosterona. También se incluye en la presente invención una composición de gel para uso en la administración de testosterona, a un mamífero con necesidad de la misma. La composición de gel para uso administra al mamífero una cantidad de testosterona eficaz en el trastorno de deficiencia de testosterona de una composición administrable por vía percutánea que comprende testosterona, uno o más alcoholes inferiores, seleccionados de etanol, isopropanol o mezclas de los mismos, un agente potenciador de la penetración, seleccionado del miristato de isopropilo, un espesante seleccionado del ácido poliacrílico o carboximetilcelulosa, y agua. También se incluyen en las composiciones de la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad de testosterona eficaz en el trastorno de deficiencia de testosterona. La composición de
40 testosterona se formula como un gel hidroalcohólico que comprende testosterona, uno o más alcoholes inferiores, seleccionados de etanol, isopropanol o mezclas de los mismos, un agente potenciador de la penetración, seleccionado del miristato de isopropilo, un espesante, seleccionado del ácido poliacrílico o carboximetilcelulosa y agua. En otra realización, las composiciones se utilizan en combinación con otros esteroides o agentes farmacéuticos eficaces en el tratamiento, prevención, o reducción del riesgo de desarrollar un trastorno de deficiencia de testosterona. En una realización, la presente invención que emplea testosterona se utiliza en
45 combinación con una cantidad farmacológicamente eficaz de una hormona estrogénica, por ejemplo, el estradiol, ya sea en la misma forma de dosificación o como formas de dosificación separadas. En otra realización, las composiciones se utilizan con otro agente esteroideo o agente farmacéutico que aumenta los niveles de testosterona en un mamífero, por ejemplo, la metiltestosterona. Además, la presente invención incluye opcionalmente las sales, ésteres, amidas, enantiómeros, isómeros, tautómeros, profármacos, o derivados de los compuestos de la presente invención, así como emolientes, estabilizantes, antimicrobianos, fragancias y propelentes. Las composiciones de la
50
55

presente invención proporcionan opciones de tratamiento mejoradas para el tratamiento de un trastorno de deficiencia de testosterona en un mamífero hembra, por ejemplo, en las mujeres, en comparación con los disponibles actualmente.

5 Además de ser útiles para el tratamiento humano, la presente invención también es útil para el tratamiento veterinario de mamíferos de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. En una realización, los mamíferos incluyen caballos, perros, y gatos.

El ingrediente activo empleado en la composición es la testosterona.

10 La composición para uso según la presente invención se formula como un gel hidroalcohólico que comprende testosterona, uno o más alcoholes inferiores, seleccionados de etanol, isopropanol o mezclas de los mismos, un agente potenciador de la penetración, seleccionado del miristato de isopropilo, un espesante, seleccionado del ácido poliacrílico o carboximetilcelulosa y agua. Además, el gel incluye opcionalmente las sales, ésteres, amidas, enantiómeros, isómeros, tautómeros, profármacos, o derivados de la testosterona, así como emolientes, estabilizantes, antimicrobianos, fragancias y propelentes.

15 Ilustrativamente, ciertas formulaciones de la presente invención suministran desde aproximadamente 0,01 g a aproximadamente 100,0 g de testosterona, o el equivalente de la misma, a un paciente por unidad de dosificación. En otra realización de la presente invención, las formulaciones suministran desde aproximadamente 0,1 g hasta aproximadamente 10,0 g de testosterona, o el equivalente de la misma, a un paciente por unidad de dosificación. En aún otra realización de la presente invención, las formulaciones de la presente invención suministran desde aproximadamente 0,17 g hasta aproximadamente 0,5 g de testosterona, o el equivalente de la misma, a un paciente por unidad de dosificación. En todavía otra realización de la presente invención, las formulaciones de la presente invención suministran aproximadamente 0,25 g de testosterona, o el equivalente de la misma, a un paciente por unidad de dosificación. Así, por ejemplo, un gel de testosterona formulado como una sola unidad de dosificación para la administración una vez al día contiene aproximadamente 0,17 g, o aproximadamente 0,25 g, o aproximadamente 0,5 g de testosterona, mientras que un gel formulado como una sola unidad de dosificación para la administración una vez a la semana contiene aproximadamente 1,19 g, o aproximadamente 1,75 g, o aproximadamente 3,50 g de testosterona, respectivamente.

En una realización, la formulación es un gel y comprende las siguientes sustancias en cantidades aproximadas:

Tabla 3: Composición de gel de testosterona

Compuesto	Cantidad (p/p) por 100 g de gel
Testosterona	1,0 g
Carbopol 980	0,90 g
Miristato de isopropilo	0,50 g
NaOH 0,1N	4,72 g
Etanol (95% p/p)	72,5 g*
Agua purificada (qs)	100 g

*correspondiente a 67 g de etanol.

30 El gel se frota sobre la piel limpia y seca de la parte superior externa del muslo y la cadera una vez al día. Después de la aplicación, el gel se deja secar al aire. El paciente se lava las manos. La aplicación del gel origina un aumento del nivel de testosterona que tiene un perfil farmacocinético deseable similar al de las mujeres normales. El gel es por lo tanto útil para tratar un número de trastornos o enfermedades en las mujeres.

35 El cumplimiento de la administración de la tasa diana demostrado por el gel de testosterona se puede estimar a partir de la farmacocinética del gel de testosterona en los hombres. Los valores promedio de la concentración sérica (Cavg) en los hombres después de la aplicación de distintas cantidades de gel en la parte superior del cuerpo se dan a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4

40 Promedio de las concentraciones séricas medias de testosterona y la tasa diaria de suministro después de la administración de testosterona gel de 1% en los hombres

Dosis (µl) (gramos)	Promedio de Cavg (ng/dl)	Tasa diaria de suministro (µg/día) ^a
5,0	555 (± 225)	3330
7,5	601 (± 309)	3606
10,0	713 (± 209)	4278

^aTasa de aclaramiento metabólico de la testosterona diaria = 600 l/día

Basándose en los resultados obtenidos en los hombres, una dosis de gel de testosterona de 0,5 gramos suministra aproximadamente 300 µg de testosterona por día.

Como ilustración, para una mujer adulta, una cantidad eficaz de testosterona en el trastorno de deficiencia de testosterona por dosis diaria suministra al suero sanguíneo normalmente aproximadamente 100 µg a aproximadamente 150 µg, a aproximadamente 300 µg de testosterona por día. Por lo tanto, para lograr un nivel de suero sanguíneo de aproximadamente 100µg de testosterona, RELIBRA™ (marca comercial del solicitante para el producto de gel para las mujeres) se administra a aproximadamente 0,17 g/día, lo que suministra aproximadamente 1,7 mg/día de testosterona a la piel de los cuales aproximadamente 0,1 mg, se absorbe; o para lograr un nivel de suero sanguíneo de aproximadamente 150 µg de testosterona, RELIBRA se administra a aproximadamente 0,25 g/día, que proporciona aproximadamente 2,5 mg/día de testosterona a la piel de los cuales alrededor de 0,15 mg, se absorben; o para lograr un nivel de suero sanguíneo de aproximadamente 300 µg de testosterona, RELIBRA se administra a aproximadamente 0,5 g/día, que proporciona 5,0 mg/día de testosterona a la piel de los cuales aproximadamente 0,3 mg, se absorben.

Un experto en la técnica apreciará que los componentes de esta formulación pueden variarse en cuanto a sus cantidades y todavía seguir estando dentro del espíritu y alcance de la presente invención. Por ejemplo, la composición puede contener de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100,0 g de testosterona, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 g de Carbopol, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 g de miristato de isopropilo, y de aproximadamente 30,0 a aproximadamente 98 g de etanol.

El uso del término "aproximadamente" en la presente descripción significa "alrededor de", y el uso del término "aproximadamente" indica que dosis ligeramente fuera de los intervalos citados también puede ser eficaces y seguras, y tales dosificaciones también están abarcadas por el alcance de las presentes reivindicaciones.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo en este documento para significar que el sustantivo modificado es adecuado para su uso en un producto farmacéutico. Cationes farmacéuticamente aceptables incluyen iones metálicos e iones orgánicos. Iones metálicos más preferidos incluyen, pero no se limitan a sales apropiadas de metales alcalinos, sales apropiadas de metales alcalinotérreos y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Iones ejemplares incluyen el aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc en sus valencias usuales. Iones orgánicos preferidos incluyen aminas terciarias protonadas y cationes de amonio cuaternario protonados, incluyendo en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Ácidos farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen sin limitación el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido pirúvico, ácido oxalacético, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido benzoico, y similares.

La frase "potenciador de la penetración" se refiere a un agente conocido por acelerar la entrega del fármaco a través de la piel. Estos agentes también se han denominado aceleradores, adyuvantes y promotores de la absorción, y se denominan colectivamente en este documento como "potenciadores". Esta clase de agentes incluye aquellos con diversos mecanismos de acción incluyendo los que tienen la función de mejorar la solubilidad y difusión del fármaco, y aquellos que mejoran la absorción percutánea cambiando la capacidad del estrato córneo para retener la humedad, ablandando la piel, mejorando la permeabilidad de la piel, actuando como auxiliares de la penetración o abridores de los folículos pilosos o cambiando el estado de la piel, tal como la capa límite. El potenciador de la penetración de la presente invención es el miristato de isopropilo.

Los espesantes usados en este documento se seleccionan del ácido poliacrílico (CARBOPOL® por BF Goodrich Specialty Polymers and Chemicals Division of Cleveland, Ohio), o carboximetilcelulosa. Espesantes adicionales, potenciadores y adyuvantes opcionales en general se pueden encontrar en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, Meade Publishing Co., United States Pharmacopeia/National Formulary.

Como se usa en este documento, el término "alcohol inferior", solo o en combinación, significa un resto de alcohol de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de uno a aproximadamente seis átomos de carbono. El alcohol inferior se selecciona de etanol, isopropanol, o mezclas de los mismos.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en este documento se refiere a cualquier tratamiento de una afección de un mamífero, trastorno o enfermedad asociado con una deficiencia de andrógenos o una deficiencia de testosterona, e incluye, pero no se limita a, la prevención de la afección, trastorno, o enfermedad para que no se produzca en un mamífero que puede estar predispuesto a la afección, trastorno o enfermedad, pero que aún no ha sido diagnosticado como teniendo la afección, trastorno o enfermedad; inhibición de la afección, trastorno o enfermedad, por ejemplo, deteniendo el desarrollo de la afección, trastorno o enfermedad; alivio de la afección, trastorno o enfermedad, por ejemplo, provocando la regresión de la afección, trastorno o enfermedad; o el alivio de

la afección causada por la enfermedad o trastorno, por ejemplo, la detención de los síntomas de la enfermedad o trastorno.

El término "prevenir" o "prevención", en relación con una afección de deficiencia de testosterona, trastorno o enfermedad, significa que no hay una afección de deficiencia de testosterona, trastorno, o desarrollo de la enfermedad si no se hubiera producido, o que ya no hay una afección de deficiencia de testosterona, trastorno, o desarrollo de la enfermedad si hubiera habido antes desarrollo de una afección de deficiencia de testosterona, trastorno, o enfermedad.

La frase "trastorno de deficiencia de testosterona" se refiere a una afección, trastorno o enfermedad que se produce en un mamífero debido a la falta de producción endógena de testosterona. En las mujeres, tales afecciones, trastornos o enfermedades incluyen, pero no se limitan a, el hipogonadismo, la disfunción sexual, disminución de la libido, hipercolesterolemia, electrocardiogramas anormales, síntomas vasomotores, retinopatía diabética, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipoinsulinemia, aumento del porcentaje de grasa corporal, hipertensión, obesidad, osteoporosis, osteopenia, sequedad vaginal, adelgazamiento de la pared vaginal, síntomas de la menopausia y sofocos, disfunción cognitiva, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, demencia, cataratas, y cáncer cervical, cáncer de útero o cáncer de mama.

La disminución de la producción de testosterona en una mujer puede ser causada por varios factores, incluyendo, pero no limitado a, el uso de anticonceptivos orales; cirugía, por ejemplo, la extirpación del útero (histerectomía), o eliminación de uno o ambos ovarios (ooforectomía/ovarectomía); terapia de reemplazamiento de estrógenos en mujeres post-menopáusicas; insuficiencia ovárica prematura; disfunción adrenal, por ejemplo, insuficiencia adrenal primaria; supresión adrenal inducida por corticosteroides; panhipopituitarismo; y enfermedades crónicas, tales como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, virus de la infección de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y enfermedad renal en etapa final.

Trastornos fisiológicos y psicológicos asociados con la deficiencia de testosterona en la mujer incluyen, por ejemplo, disminución de la libido y el rendimiento sexual, disminución de la densidad mineral ósea y los marcadores relacionados, disminución de la composición corporal, síndrome de desgaste del virus de la inmunodeficiencia humana, disminución de la cognición, disminución del estado de ánimo y disminución de la autoestima, disminución de la masa muscular y el rendimiento, síndrome premenstrual, y enfermedad autoinmune.

Un "efecto de trastorno de deficiencia de testosterona" o "cantidad eficaz en el trastorno de deficiencia de testosterona" pretende calificar la cantidad de testosterona requerida para tratar o prevenir un trastorno de deficiencia de testosterona en un mamífero, o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con, o relacionados con un trastorno de deficiencia de testosterona en un mamífero. En una mujer, esto incluye, pero no se limita a, la normalización del hipogonadismo; mejora de la disfunción sexual; aumento de la libido; normalización de los niveles de colesterol; normalización de los electrocardiogramas anormales de los pacientes y mejora de los síntomas vasomotores; mejora de la retinopatía diabética, así como reducción de los requerimientos de insulina de pacientes diabéticos; disminución del porcentaje de grasa corporal; normalización de los niveles de glucosa; disminución de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo la normalización de la hipertensión, y el tratamiento de la obesidad; prevención de la osteoporosis, osteopenia, sequedad vaginal y adelgazamiento de la pared vaginal; alivio de los síntomas de la menopausia y los sofocos; mejora de la disfunción cognitiva; tratamiento, prevención o reducción de la aparición de la enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, demencia, y cataratas; y tratamiento, prevención o reducción del riesgo de cáncer cervical, uterino o de mama.

Las composiciones de la presente invención se utilizan en una "cantidad eficaz para el trastorno de deficiencia de testosterona". Esto significa que la concentración de la testosterona es tal que se suministra un nivel terapéutico de fármaco durante el plazo que se va a utilizar la formulación por vía percutánea. Tal suministro depende de un número de variables incluyendo el período de tiempo durante el cual se va a utilizar la unidad de dosificación individual, velocidad de flujo del agente terapéutico, por ejemplo, la testosterona, desde el gel, área de superficie del lugar de aplicación, etc. La cantidad de agente terapéutico necesaria se puede determinar experimentalmente en base a la tasa de flujo del fármaco a través del gel, y a través de la piel cuando se usa con y sin potenciadores. Se entiende, sin embargo, que los niveles de dosis específicos de los agentes terapéuticos de la presente invención para cualquier paciente particular dependen de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, y dieta del paciente, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y la gravedad de la enfermedad particular que está siendo tratada y forma de administración. Las dosis de tratamiento general pueden generalmente titularse para optimizar la seguridad y eficacia. Típicamente, las relaciones de dosis-efecto de ensayos *in vitro* y/o *in vivo* pueden proporcionar inicialmente una orientación útil sobre las dosis apropiadas para administración al paciente. Estudios en modelos animales pueden usarse generalmente como orientación con respecto a las dosis eficaces para el tratamiento de la menopausia según la presente invención. En términos de protocolos de tratamiento, debería apreciarse que la dosis a administrar dependerá de varios factores, incluyendo el agente particular que se administra, la ruta administrada, la afección del paciente particular, etc. En términos generales, se deseará administrar una cantidad del compuesto

que es eficaz para lograr un nivel de suero acorde con las concentraciones que se sabe son eficaces *in vitro*. Por lo tanto, cuando se encuentra que un compuesto demuestra actividad *in vitro* a, por ejemplo, 10 ng/ml, se deseará administrar una cantidad del fármaco que es eficaz para proporcionar unos 10 ng/ml de concentración *in vivo*. La determinación de estos parámetros está totalmente dentro de la experiencia de la técnica. Estas consideraciones, así como formulaciones y procedimientos de administración eficaces son bien conocidos en la técnica y se describen en libros de texto estándar.

Con el fin de medir y determinar la cantidad de testosterona eficaz para el trastorno de deficiencia de testosterona que se va a suministrar a un sujeto, las concentraciones de testosterona en suero se pueden medir utilizando técnicas de ensayo estándar. Los niveles de testosterona libre en suero se miden por el método de diálisis de equilibrio recientemente validado y muy sensible descrito en Sinha-Hikim et al., The Use of a Sensitive Equilibrium Dialysis Method for the Measurement of Free Testosterone Levels in Healthy, Cycling Women and HIV-Infected Women, 83 J. *CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM* 1312-1318. (1998).

Como se usa en este documento, las frases "deficiencia androgénica" o "deficiencia de testosterona" se utilizan indistintamente, y se refieren a niveles séricos más bajos de testosterona libre en un sujeto en comparación con el promedio de niveles séricos en mujeres sanas de la misma edad. Las mujeres normales con ciclos producen aproximadamente 300 µg de testosterona por día. Sus niveles totales de testosterona en suero están generalmente en el intervalo de aproximadamente 20 ng/dl a aproximadamente 80 ng/dl con un promedio de aproximadamente 40 ng/dl. En mujeres jóvenes sanas, por ejemplo, los niveles promedio de testosterona libre son generalmente de aproximadamente 3,6 pg/ml. Sin embargo, varios factores pueden influir ambos niveles, totales y libres en suero de testosterona. Por ejemplo, en las mujeres que ovulan regularmente, hay un aumento pequeño pero significativo en los niveles plasmáticos de testosterona durante la tercera mitad del ciclo menstrual. Sin embargo, el promedio de los niveles de testosterona (1,2 nmoles/l o 33 ng/dl) y el promedio de los niveles de testosterona libre (12,8 pmoles/l o 3,6 pg/ml) durante la fase lútea y folicular no son significativamente diferentes. Además, la producción de testosterona disminuye continuamente después de los 30 años de edad de manera que los niveles séricos de testosterona en una mujer de 60 años de edad, son sólo el 50% de los niveles en una joven de 30 años de edad. Aunque el porcentaje de testosterona libre en general no varía con la edad, se ha observado un descenso absoluto de la testosterona libre. Esta disminución no se produce bruscamente en la menopausia, sino que se produce gradualmente y continuamente como resultado de la disminución relacionada con la edad, tanto en la producción de andrógenos como en la de los ovarios. Así, las mujeres comienzan a experimentar los síntomas asociados con la menopausia en los años inmediatamente previos a la menopausia. La disminución de la testosterona después de la menopausia se origina de la combinación de insuficiencia ovárica, la disminución de la secreción renal, y la conversión periférica. También, por ejemplo, después de la ovariectomía, las concentraciones de testosterona disminuyen en un 50%. El diagnóstico de una deficiencia de testosterona es conocido por el médico corriente que ejerce en el campo relevante de la medicina.

Sin embargo, existen poblaciones de pacientes bien definidas donde la producción de testosterona es claramente deficiente y donde la sintomatología asociada se ha descrito, y tales poblaciones se consideran como que están dentro del alcance de la presente invención.

Los pacientes a ser tratados con la presente invención incluyen aquellos en riesgo de desarrollar un trastorno de deficiencia de testosterona, o los pacientes que experimenten actualmente un evento de trastorno de deficiencia de testosterona. Los factores de riesgo estándares del trastorno de deficiencia de testosterona son conocidos por el médico corriente que ejerce en el campo correspondiente de la medicina. Los pacientes que son identificados como que tienen uno o más factores de riesgo conocidos en la técnica como que están en riesgo de desarrollar un trastorno de deficiencia de testosterona, así como las personas que ya tienen un trastorno de deficiencia de testosterona, están destinados a ser incluidos dentro del grupo de personas consideradas en riesgo de tener un evento de trastorno de deficiencia de testosterona.

Además, las composiciones contempladas en la presente invención son útiles para tratar la deficiencia de testosterona en una mujer, lo que incluye una mujer donde la producción de testosterona es deficiente, o donde la sintomatología asociada relacionada con la producción de testosterona deficiente es clínicamente evidente. Esto incluye, por ejemplo, una mujer ooforectomizada/histerectomizada, una mujer post-menopáusica con terapia de reemplazamiento de estrógenos, una mujer que toma anticonceptivos orales, una mujer con una ovariectomía, una mujer con fallo ovárico prematuro, una mujer con disfunción adrenal, una mujer con supresión adrenal inducida por corticosteroides, una mujer con panhipopituitarismo, una mujer con insuficiencia adrenal primaria, y una mujer que experimenta enfermedades crónicas, como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal terminal.

En una realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de una mujer que ha sido sometida a cirugía, incluyendo, por ejemplo, ooforectomía bilateral con histerectomía, y en particular una mujer cuya cirugía se realizó a una edad más joven, antes de su menopausia natural. Sólo en los Estados Unidos, más de 250.000 mujeres se someten a procedimientos de ooforectomía/histerectomía combinadas anualmente y son

claramente deficientes en la producción de testosterona. Los niveles de testosterona en suero por lo general disminuyen en un 50% en una mujer ooforectomizada en comparación con sus niveles de pre-operatorio, sin embargo, en algunos casos, los niveles pueden todavía permanecer dentro del rango normal de referencia (aproximadamente 20 - 80 ng/dl). Los niveles de estrógeno y progesterona, que dependen principalmente de la secreción ovárica, también se reducen notablemente después de la ooforectomía. El estado de deficiencia hormonal múltiple resultante se asocia con síntomas vasomotores, osteoporosis de alta rotación, y disfunción sexual femenina. Mientras que la terapia de reemplazamiento de estrógenos es estándar para el tratamiento de los síntomas vasomotores y la osteoporosis en la mujer ovariectomizada/histerectomizada la terapia de testosterona concomitante no se ha indicado para el tratamiento de la disfunción sexual femenina o por sus efectos junto con la terapia de reemplazamiento de estrógenos en el metabolismo óseo. Tales mujeres se considera que están dentro del alcance de la presente invención.

En otra realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de una mujer post-menopáusica. En contraste con el estado de ovariectomizada, el ovario después de la menopausia puede continuar sintetizando testosterona en el tejido estromal a tasas que no son necesariamente más bajas que las del período premenopáusico. En algunas mujeres post-menopáusicas, los niveles de testosterona aumentan como consecuencia de la respuesta del estroma a elevados niveles de la hormona luteinizante, mientras que en otras los niveles de testosterona disminuyen o siguen siendo los mismos. Puesto que la terapia de reemplazamiento de estrógenos reduce los niveles de hormona luteinizante, se esperaría que la secreción ovárica de testosterona disminuyera en las mujeres post-menopáusicas que reciben terapia de reemplazamiento de estrógenos. Con la terapia de preparaciones de reemplazamiento de estrógenos por vía oral, la caída de los niveles de testosterona puede ser oscurecida por el aumento concomitante en los niveles de la globulina que se une a las hormonas sexuales, lo que reduce el aclaramiento de la testosterona. Sin embargo, se encuentra que los niveles de testosterona libre y/o biodisponible son menores en una mujer post-menopáusica que recibe terapia de reemplazamiento de estrógenos por vía oral. Mientras que los efectos de la terapia de reemplazamiento de estrógenos por vía transdérmica en el estado de las hormonas andrógeno/luteinizantes de las mujeres post-menopáusicas no se ha estudiado, también sería de esperar una reducción en los niveles de testosterona total y libre, asociada con una disminución en los niveles de la hormona luteinizante. Como muchas mujeres post-menopáusicas experimentan síntomas de disfunción sexual femenina que no se mejoran con la terapia de reemplazamiento de estrógenos, se cree que la deficiencia de testosterona es un factor contribuyente, y este grupo de mujeres estaría dentro del alcance de la presente invención.

En aún otra realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de una mujer que usa anticonceptivos orales. La anticoncepción oral es el método más común de anticoncepción entre las adolescentes, y en general alrededor del 46% de la población sexualmente activa usa la anticoncepción oral. El tipo más común de anticonceptivo oral contiene tanto estrógeno como progestina y ha demostrado ser aproximadamente 99% eficaz. Así, casi la mitad de todas las mujeres premenopáusicas (<44 años) están potencialmente tomando anticonceptivos orales. En comparación con las mujeres "con ciclos" sanas, los niveles de testosterona en las mujeres tratadas con anticonceptivos orales que contienen estrógenos son notablemente inferiores, especialmente en comparación con la fase preovulatoria del ciclo normal, cuando los niveles de testosterona son más altos. Este efecto proviene de la supresión de la hormona luteinizante producida por los anticonceptivos orales y es análogo al efecto de la terapia de reemplazamiento de estrógenos que se ha descrito anteriormente. Aspectos psicosexuales de percepción se ven afectados por los niveles bajos de testosterona y pueden estar relacionados con la observación clínica de la disminución de la libido en algunas mujeres que utilizan anticonceptivos orales.

En aún otra realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de una mujer que han sufrido una ovariectomía por, por ejemplo, cirugía, medios químicos, irradiación, o antagonistas de la hormona liberadora de la gonadotropina. Tal cirugía conduce a la disminución del producto androgénico de los ovarios.

En otra realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de una mujer con insuficiencia ovárica prematura. La insuficiencia ovárica prematura, tal como la asociada con el síndrome de Turner o la destrucción autoinmune o idiopática del ovario, se asocia con la producción disminuida de testosterona.

En todavía otra realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de una mujer que tiene una función adrenal disminuida. La función adrenal disminuida, que puede originarse por una variedad de causas, representa otra categoría de pacientes en los que la producción de testosterona se puede reducir en aproximadamente un 50%. La Insuficiencia adrenocortical primaria o enfermedad de Addison es un trastorno endocrino poco frecuente, con múltiples etiologías, incluyendo la tuberculosis y las infecciones por hongos. La prevalencia calculada en mujeres es de aproximadamente 5 por 100.000. Debido a la falta de secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides, la enfermedad de Addison puede ser potencialmente mortal. Aunque algunos investigadores han señalado la deficiencia de testosterona asociada, la terapia de reemplazamiento es a menudo ignorada. Como la hormona adrenocorticotrópica parece ser el principal estimulador de la producción adrenal de andrógenos, una secreción deficiente de la hormona adrenocorticotrópica también puede conducir a la deficiencia de testosterona en las mujeres. Esto puede originarse por enfermedad de la hipófisis o cirugía, por ejemplo,

insuficiencia adrenocortical secundaria, o como un efecto farmacológico de la administración de corticosteroides exógenos que pueden suprimir la secreción de la hormona adrenocorticotrópica.

5 En una realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de una mujer a la que se administra terapia con corticosteroides crónica. La terapia con corticosteroides crónica se utiliza para una variedad de afecciones, que incluyen la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, inmunosupresión por los trasplantes, asma, etc. La supresión adrenal inducida por corticosteroides por tanto, puede representar así el grupo más grande de pacientes con deficiencia de la producción adrenal de andrógenos. La deficiencia de andrógenos se reconoce como un factor que contribuye a la osteoporosis inducida por corticosteroides. Mediante la estimulación de la formación ósea (actividad de los osteoblastos), el reemplazamiento de testosterona es beneficioso en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticosteroides en mujeres premenopáusicas, y es beneficioso en la terapia de reemplazamiento de estrógenos, donde se trata a las mujeres post-menopáusicas. En una mujer con trastornos autoinmunes, tales como la artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, la deficiencia de testosterona puede contribuir a la tendencia subyacente a la producción de autoanticuerpos, como se ha visto en una variedad de modelos animales de enfermedad autoinmune. El reemplazamiento de testosterona puede así ayudar a mejorar el mismo proceso de la enfermedad autoinmune. A pesar de estas consideraciones, en gran medida se han ignorado los posibles beneficios terapéuticos del reemplazamiento de testosterona en el tratamiento de las mujeres suprimidas de corticosteroides.

20 En otra forma de realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de una mujer con panhipopituitarismo. El panhipopituitarismo por cualquier causa se caracteriza por una severa deficiencia de testosterona, debido al trastorno de la secreción de andrógenos tanto por los ovarios como por las glándulas suprarrenales.

En aún otra realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de una mujer con insuficiencia suprarrenal primaria. La insuficiencia suprarrenal primaria se asocia con la deficiencia de testosterona.

25 En una realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de una mujer con enfermedad crónica. La enfermedad crónica en una mujer está acompañada por la disminución de las concentraciones de testosterona circulante. La administración de glucocorticoides inhibe la producción de andrógenos suprarrenales por sus efectos inhibidores sobre la secreción de la hormona adrenocorticotrópica. Además, los glucocorticoides también tienen efectos inhibidores en todos los niveles del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

30 En todavía otra realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de una mujer positiva al virus de la inmunodeficiencia humana. Al contrario que en los hombres que son positivos al virus de la inmunodeficiencia humana, donde la deficiencia de testosterona es común, no se sabe si las mujeres positivas para el virus de inmunodeficiencia humana son deficientes en testosterona. La amenorrea, que parece estar aumentada en mujeres con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), puede ser una indicación de que la producción ovárica de esteroides está disminuida. La función adrenal también puede ser deficiente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida debido a la infección por citomegalovirus, la tuberculosis y/o infecciones por hongos. El acetato de megestrol, un agente progestágeno usado para estimular el apetito en personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana, suprime las gonadotropinas y se cree que baja los niveles de testosterona en las mujeres, de manera similar a sus efectos en los hombres. Además, el uso de anticonceptivos orales por una mujer positiva al virus de la inmunodeficiencia humana también reduce los niveles de testosterona, tal como se describió anteriormente en las mujeres normales. El reemplazo de la testosterona fisiológica puede ser utilizado como un agente anabólico para el tratamiento/prevención del síndrome de desgaste y para la mejora de la calidad de vida de la mujer.

45 Las composiciones de la presente invención también son útiles para tratar una serie de parámetros fisiológicos y psicológicos asociados con la deficiencia de testosterona en una mujer, e incluyen, por ejemplo, aumento de la libido y mejora del rendimiento sexual y la disfunción, el aumento de la densidad mineral del hueso y los marcadores relacionados, mejora de la composición corporal, prevención del síndrome de desgaste por el virus de la inmunodeficiencia humana, mejora de la cognición, mejora del estado de ánimo y mejora de la autoestima, mejora de la masa muscular y el rendimiento, tratamiento del síndrome premenstrual, y tratamiento de enfermedades autoinmunes.

50 En una realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de la libido de una mujer. Las concentraciones de testosterona afectan claramente la libido femenina. Durante las últimas décadas, varios estudios de correlación encontraron que los niveles más altos de testosterona estaban asociados con menos evitación sexual, más satisfacción sexual, más pensamientos sexuales, más iniciación de la actividad sexual, mayores niveles de interés sexual y de deseo, y más anticipación de la actividad sexual. Más recientemente, se encontró una correlación entre el deseo sexual y la testosterona en un subgrupo de mujeres, las que eran positivas al virus de inmunodeficiencia humana.

55

5 En una realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento del rendimiento sexual en una mujer. Los estudios han demostrado que la testosterona influye en el rendimiento sexual en las mujeres. Los estudios de correlación han encontrado que la testosterona se asocia con una mayor excitabilidad sexual como se mide por las respuestas vasocongestivas a las películas eróticas, aumento de la frecuencia de la masturbación, aumento de la frecuencia del coito, y un mayor número de parejas sexuales. Otro estudio de correlación también mostró que la testosterona se asocia con una disminución de la atrofia vaginal.

10 En otra realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de la disfunción sexual femenina en una mujer. La menopausia quirúrgica, es decir, la histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral, realizados antes de la menopausia natural causa un síndrome de disfunción sexual femenina en un número significativo de mujeres que no se alivia con la terapia de reemplazamiento de estrógenos convencional. Los componentes sexuales de este síndrome incluyen disminución de la libido, disminución de la excitación y una disminución de la capacidad para alcanzar el orgasmo. Los componentes psicológicos incluyen pérdida de energía, estado de ánimo deprimido, y una disminución general de bienestar. Son generalmente distinguibles de los síntomas clásicos de deficiencia de estrógenos de atrofia vaginal, disminución de la lubricación, sofocos y responsabilidad emocional que puede afectar negativamente a la función sexual y al bienestar psicológico en mujeres menopáusicas que no reciben terapia de reemplazamiento de estrógenos adecuada. En lugar de la deficiencia de estrógenos, la base hormonal para este síndrome se atribuye a un estado de deficiencia de testosterona que resulta de la producción ovárica ausente de la testosterona y sus precursores.

20 En un estudio, se evaluaron los efectos de la testosterona en mujeres con función sexual disminuida después de la menopausia inducida quirúrgicamente usando un parche transdérmico. Setenta y cinco mujeres, de 31 a 56 años de edad, que habían sido sometidas a ooforectomía e histerectomía recibieron estrógenos conjugados equinos (por lo menos 0,625 mg por día por vía oral) y, en orden aleatorio, 150 µg de testosterona, y 300 µg de testosterona por día por vía transdérmica durante 12 semanas cada uno. Las medidas de los resultados incluyeron las puntuaciones en los Índices Brief Index of Sexual Functioning for Women (BISF), the Psychological Well-Being Index (PGWI), y un diario de función sexual completado por teléfono. La media (± de) de la concentración de testosterona libre en suero aumentó de 1,2 ± 0,8 pg/ml durante el tratamiento con placebo a 3,9 ± 2,4 pg/ml y 4,9 ± 4,8 pg/ml durante el tratamiento con 160 y 300 µg de testosterona por día, respectivamente (intervalo normal, 1,3 a 6,8 pg/ml). A pesar de una respuesta placebo apreciable, la dosis más alta de testosterona originó mayores incrementos en las puntuaciones de frecuencia de la actividad sexual y placer-orgasmo en el Brief Index of Sexual Functioning for Women (P = 0,03 para ambas comparaciones con placebo). A la dosis más altas, los porcentajes de mujeres que tuvieron fantasías sexuales, masturbación, o llevaron a cabo relaciones sexuales al menos una vez a la semana aumentó de dos a tres veces desde la línea de base. Las puntuaciones de bienestar positivo, estado de ánimo deprimido, y puntuaciones compuestas del Psychological Well-Being Index también mejoraron con la dosis más alta (P = 0,04, P = 0,04, respectivamente, para la comparación con el placebo), pero las puntuaciones en el diario basado en el teléfono no aumentaron significativamente.

40 En otra realización de la presente invención, la terapia con testosterona se utiliza en conjunción con la terapia de estrógeno. Los estudios han demostrado que la testosterona y el reemplazamiento de estrógeno originó un aumento del deseo sexual, frecuencia de las fantasías sexuales, excitación sexual, y frecuencia del coito o frecuencia orgásmica en comparación con las que recibieron estrógeno solo o un placebo y se informó de que las mujeres que recibieron estrógenos y testosterona experimentaron más aumento de la libido, la actividad, satisfacción, placer, fantasía, orgasmo, y relevancia en comparación con las mujeres que recibieron estrógenos solos. El tratamiento con premarina y metiltestosterona causó informes significativamente aumentados de placer con la masturbación. El tratamiento con estrógeno y metiltestosterona de manera similar origina un aumento del interés sexual. Más recientemente, se ha encontrado que el tratamiento transdérmico de testosterona en mujeres después de la ooforectomía mejoró la función sexual y el bienestar psicológico. Se contempla que la administración de testosterona sola tendrá beneficios terapéuticos si se administra sin estrógenos. Por ejemplo, las mujeres con amenorrea hipotalámica muestran un aumentaron en la vasocongestión vaginal con el tratamiento de testosterona en comparación con un placebo.

50 En todavía otra realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de la disminución de la densidad ósea en una mujer. Otro parámetro fisiológico relacionado con la administración de testosterona en las mujeres es la disminución de la densidad mineral ósea. Varios estudios de correlación han demostrado que el aumento de las concentraciones de testosterona se asocia con un aumento de la densidad mineral ósea. Se ha encontrado que los niveles de testosterona biodisponible más altos se asociaron con una mayor densidad mineral ósea en el radio ultradistal en las mujeres. Las mujeres que tienen el síndrome del ovario policístico tuvieron densidad mineral ósea del cuello que se correlacionaba positivamente con los niveles de testosterona libre. La densidad mineral ósea corporal superior tuvo una correlación significativa con la testosterona. Un análisis transversal de las concentraciones de las hormonas sexuales y la densidad mineral ósea en mujeres reclutadas para un estudio prospectivo de los factores de riesgo de la osteoporosis encontró una correlación positiva significativa entre la testosterona y la densidad mineral ósea. Otro estudio que implicó una muestra estratificada por edad de 304 mujeres

encontró un coeficiente de correlación entre la densidad mineral ósea y la testosterona como se muestra a continuación en la Tabla 5:

Tabla 5: Coeficientes de correlación entre testosterona y densidad mineral ósea *

	Testosterona total	Testosterona biodisponible
Cuerpo completo	0,22	0,22
Espina dorsal lateral	0,27	0,29
Fémur próximo	0,25	0,30
Radio	0,27	0,28

* Khosla S. et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul; 83(7):2266-74

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- Al igual que con la libido y el rendimiento sexual, la testosterona se administra a menudo en combinación con estrógenos con el fin de prevenir la pérdida ósea o aumentar la densidad mineral ósea. Por ejemplo, en un estudio transversal, se encontró que el estradiol subcutáneo (75 mg) y la testosterona (100 mg) previnieron la osteoporosis y mantuvieron la densidad mineral ósea normal en mujeres post-menopáusicas. En otro estudio los efectos del estrógeno administrado solo se compararon con los de de la terapia de estrógenos más andrógenos en mujeres post-menopáusicas. Mientras que el grupo de solo estrógeno tuvo una reducción en los marcadores séricos de la formación de hueso, las mujeres tratadas con la combinación de estrógeno y testosterona habían aumentado los marcadores de formación ósea. Del mismo modo, se ha demostrado que el reemplazamiento de estrógeno y testosterona con implantes de pelets aumenta la masa ósea más que los implantes de estrógeno solo, y aumenta la densidad mineral ósea en un 5,7% en la columna vertebral y 5,2% en la región de cuello del fémur. El tratamiento con estrógeno y metiltestosterona similarmente se traduce en un aumento de la densidad mineral del hueso de la columna vertebral y la densidad mineral ósea en la cadera. Además, se ha informado que los estrógenos y la metiltestosterona administrados por vía oral previnieron la pérdida ósea y aumentaron la densidad mineral ósea en la columna vertebral y la cadera.
- En otra realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento de la composición corporal de una mujer. La testosterona se ha vinculado a la mejora de la composición corporal en las mujeres. La testosterona se correlaciona positivamente con el índice de masa corporal y los andrógenos exógenos influenciaron la composición corporal y la distribución de la grasa corporal regional en mujeres post-menopáusicas obesas. Otros investigadores han encontrado un aumento de la masa magra y una relación masa grasa masa libre de grasa reducida en mujeres posmenopáusicas tratadas con terapia de estrógeno-testosterona concurrente. Por lo tanto, la administración de testosterona a las mujeres normales o a las que tienen deficiencia de testosterona puede tener una mejora terapéutica en la composición corporal.
- En todavía otra realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento o la prevención del síndrome de desgaste del virus de la inmunodeficiencia humana en una mujer. En los últimos años, los investigadores han encontrado que la administración de testosterona a las mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana puede tratar o prevenir el síndrome de desgaste por el virus de la inmunodeficiencia humana. Se ha encontrado reducción de los niveles de testosterona libre en las mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana usando un método de análogo trazador. Por ejemplo, el reemplazo de testosterona mediante un parche que entrega 150 µg/día de testosterona en mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana produjo un aumento del 4% en el peso corporal en 12 semanas. Además, los pacientes tuvieron una mejor calidad de vida. Por lo tanto, la administración de testosterona se puede utilizar como un método para prevenir el desgaste en las mujeres que sufren de síndrome de inmunodeficiencia adquirida o trastornos relacionados.
- En aún otra realización de la presente invención, la composición es útil en el tratamiento o la prevención a corto plazo y largo plazo de la memoria y otras funciones cognitivas de orden superior en una mujer. Los esteroides sexuales son importantes para la funciones de la memoria a corto plazo y a largo plazo y otras funciones cognitivas de orden superior. Las mujeres posmenopáusicas que recibieron estrógeno más testosterona después de la ooforectomía tuvieron puntuaciones más altas en dos pruebas de memoria a corto plazo, una prueba de memoria a largo plazo, y una prueba de razonamiento lógico. Se ha informado que la administración de testosterona se asocia con una mejor función viso-espacial y habilidades verbales. Las mujeres con altos niveles de testosterona lograron mejores resultados en tareas especiales / matemáticas que las mujeres con concentraciones bajas de testosterona. Las mujeres con puntuaciones mayores en el examen de la miniprueba del estado mental mostraron significativamente mayores concentraciones medias de testosterona total y biodisponible. Los niveles de testosterona también están relacionados con la fluidez verbal. Una vez más, los beneficios de la administración de testosterona en los parámetros cognitivos pueden ser optimizados por la administración simultánea de estrógenos. Por ejemplo, los implantes subcutáneos de estradiol (40 mg) y testosterona (100 mg) han demostrado un aumento de la concentración.

5 En una realización de la presente invención, las composiciones son útiles en el tratamiento o la prevención de un trastorno del estado de ánimo o un trastorno de autoestima en una mujer. Los parámetros asociados con los niveles séricos de testosterona en las mujeres son el estado de ánimo y la autoestima. Mujeres menopáusicas que recibieron estrógeno y testosterona se sintieron más integradas, eufóricas y llenas de energía que las que recibieron estrógenos solo. Del mismo modo, las concentraciones de testosterona se correlacionan positivamente con la autoestima. Por lo tanto, se contempla que la terapia de testosterona mejorará el estado de ánimo cuando se utiliza sola o en combinación con estrógenos.

10 En otra realización de la presente invención, la composición es útil en el aumento del tamaño del músculo y el rendimiento en la mujer. Los esteroides andrógenos y anabólicos desde hace mucho tiempo han sido utilizados para aumentar el tamaño muscular y el rendimiento en los hombres. Los investigadores recientemente han encontrado también que la testosterona es un determinante importante del mayor tamaño del músculo en las mujeres con el síndrome de ovario policístico. Por lo tanto, la administración de testosterona a una mujer normal o deficiente de testosterona puede ser útil para mejorar la masa muscular y el rendimiento.

15 Muchos de los síntomas descritos anteriormente caen bajo el paraguas de lo que se considera comúnmente como síndrome premenstrual (SPM). En general, se han reportado niveles más bajos de testosterona durante todo el ciclo menstrual en las mujeres que sufren de síndrome premenstrual en comparación con los controles. El reemplazamiento de testosterona se utiliza actualmente como un tratamiento del síndrome premenstrual en el Reino Unido y Australia. El manejo del síndrome premenstrual con los implantes de estradiol/testosterona originó mejoras en la libido, disfrute de las relaciones sexuales, y cansancio. Por lo tanto, se contempla que las composiciones de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento del síndrome premenstrual en una mujer, especialmente en conjunción con la administración de estrógenos.

20 En una realización de la presente invención, la composición es útil en la supresión de las respuestas inmunes tanto mediadas por células como las humorales en la mujer. Los andrógenos parecen suprimir tanto las respuestas inmunes mediadas por células como las humorales. Muchos investigadores han defendido el aumento de los niveles de testosterona en las mujeres como protección contra enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoide. La administración de testosterona por lo tanto, se contempla como que es eficaz en el tratamiento de una mujer con tales trastornos.

25 La toxicidad y la eficacia terapéutica de los agentes terapéuticos de la presente invención se pueden determinar por procedimientos farmacéuticos estándar, *por ejemplo*, para determinar la DL_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación LD_{50}/DE_{50} . Se prefieren los compuestos que exhiben mayores índices terapéuticos. Aunque los compuestos que muestran efectos secundarios tóxicos pueden utilizarse, se debe tener cuidado para diseñar un sistema de administración que dirija dichos compuestos al sitio del tejido afectado con el fin de minimizar el daño potencial para las células no infectadas y, con ello, reducir los efectos secundarios.

30 Los agentes activos de la presente invención se pueden administrar, si se desea, en la forma de sales, ésteres, amidas, enantiómeros, isómeros, tautómeros, profármacos, derivados y similares, siempre que la sal, éster, amida, enantiómero, isómero, tautómero, profármaco, o derivado sea farmacológicamente adecuado, es decir, eficaz en los presentes métodos, kits, combinaciones, y composiciones. Sales, ésteres, amidas, enantiómeros, isómeros, tautómeros profármacos y otros derivados de los agentes activos pueden prepararse utilizando procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica de la química orgánica sintética y descritos, por ejemplo, por J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 4ª edición (Nueva York: Wiley-Interscience, 1992). Por ejemplo, las sales de adición de ácido se preparan a partir de la base libre utilizando metodología convencional, que implica la reacción con un ácido adecuado. En general, la forma de base del fármaco se disuelve en un disolvente orgánico polar tal como metanol o etanol y el ácido se añade a la misma. La sal resultante precipita o puede extraerse de la solución mediante la adición de un disolvente menos polar. Los ácidos adecuados para preparar sales de adición de ácido incluyen tanto ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares, así como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Una sal de adición de ácido puede reconvertirse en la base libre por tratamiento con una base adecuada. Las sales de adición de ácido particularmente preferidas de los agentes activos de la presente invención son sales de haluro, tal que se puedan preparar usando ácidos clorhídrico o bromhídrico. Sales básicas particularmente preferidas en este documento son sales de metales alcalinos, por ejemplo, la sal de sodio, y sales de cobre. La preparación de ésteres implica la funcionalización de grupos hidroxilo y/o carboxilo que pueden estar presentes dentro de la estructura molecular del fármaco. Los ésteres son típicamente derivados acil-sustituidos de grupos de alcohol libres, es decir, restos que se derivan de ácidos carboxílicos de la fórmula $RCOOH$ en donde R es alquilo, y preferiblemente es alquilo inferior. Los ésteres pueden reconvertirse en los ácidos libres, si se desea, mediante el

5 uso de procedimientos de hidrogenolisis o procedimientos de hidrólisis convencionales. Amidas y profármacos también se pueden preparar usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica o descritas en la literatura pertinente. Por ejemplo, las amidas pueden prepararse a partir de ésteres, utilizando reactivos de amina adecuados, o se pueden preparar a partir de un anhídrido o un cloruro de ácido por reacción con amoníaco o una amina de alquilo inferior. Los profármacos se preparan típicamente mediante la unión covalente de un resto, lo que origina un compuesto que es terapéuticamente inactivo hasta que sea modificado por el sistema metabólico de un individuo.

10 Los agentes terapéuticos de la presente invención se pueden formular como una sola composición farmacéutica que contiene al menos un agente terapéutico, o como múltiples composiciones farmacéuticas independientes, en donde cada composición contiene al menos un agente terapéutico. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención incluyen aquellas composiciones con al menos un agente terapéutico formulado para la administración percutánea. La administración percutánea incluye sistemas de administración transdérmica que incluyen parches, geles, esparadrapos y cremas, y pueden contener excipientes tales como alcoholes, potenciadores de la penetración, y espesantes, así como solubilizantes (por ejemplo, propilenglicol, sales biliares y aminoácidos), polímeros hidrófilos (por ejemplo, policarbófilo y polivinilpirrolidona), y adhesivos y agentes de pegajosidad (por ejemplo, poliisobutilenos, adhesivos a base de silicona, acrilatos y polibuteno).

15 Los agentes terapéuticos de la presente invención a continuación, se pueden administrar por vía percutánea en formulaciones unitarias de dosificación que contienen excipientes adyuvantes, y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, como se desee. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para uso junto con productos farmacéuticos, bien como compuestos terapéuticos individuales o como una combinación de compuestos terapéuticos.

20 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de desarrollar una deficiencia de testosterona en un mamífero por cualquier medio que produzca el contacto de estos compuestos con su sitio de acción en el cuerpo, por ejemplo en el íleon, plasma, o hígado de un mamífero.

25 Además, las composiciones de la presente invención pueden incluir opcionalmente sales, emolientes, estabilizantes, antimicrobianos, fragancias y propelentes.

30 En otra realización de la presente invención, los agentes terapéuticos se presentan en forma de kits o paquetes que contienen testosterona. Ilustrativamente, los kits o paquetes contienen testosterona en una forma de dosificación adecuada para la administración percutánea, por ejemplo, un gel o un parche, en cantidades para una dosificación correcta de los medicamentos. Los agentes terapéuticos de la presente invención pueden envasarse en forma de kits o paquetes en los que las dosis diarias (o de otra periodicidad) se disponen para la administración secuencial o simultánea adecuada. La presente invención proporciona además un kit o envase que contiene una pluralidad de unidades de dosificación, adaptadas para administración diaria sucesiva, cada unidad de dosificación comprende al menos uno de los agentes terapéuticos de la presente invención. Este sistema de administración de fármacos se puede utilizar para facilitar la administración de cualquiera de las diversas realizaciones de las composiciones terapéuticas. En una realización, el sistema contiene una pluralidad de dosis para ser administrada diariamente o semanalmente a través de la administración percutánea. Los kits o paquetes también contienen un conjunto de instrucciones para el paciente. Las presentes composiciones también se pueden utilizar en "terapia de combinación" con otro agente esteroideo o agente farmacéutico que aumente los niveles de testosterona en un mamífero, o, como se ha mencionado anteriormente, con una hormona estrogénica.

35 40 Una clase de esteroides o agentes farmacéuticos que aumenta los niveles de testosterona en un mamífero útil en composiciones de la presente invención incluye compuestos que inhiben la síntesis de la globulina que se une a las hormonas sexuales. La globulina que se une a las hormonas sexuales es una proteína del suero, y se sabe que se une a la testosterona y al estradiol, afectando a la actividad biológica de estas hormonas. Los compuestos específicos de interés que inhiben la síntesis de la globulina que se une a las hormonas sexuales incluyen, pero no se limitan a la metiltestosterona y fluoximesterona, y todas las sales, ésteres, amidas, enantiómeros, isómeros, tautómeros, profármacos y derivados de estos compuestos. La metiltestosterona está actualmente disponibles en diversas formulaciones, incluyendo aquellas disponibles por vía oral, por ejemplo ANDROID® y Testred®. Fluoximesterona también está actualmente disponible en diversas formulaciones que incluyen aquellas disponibles por vía oral, por ejemplo HALOSTESTIN®. Se pueden utilizar combinaciones de los compuestos mencionados anteriormente.

45 50 Si bien no se desea estar ligado por la teoría, se cree que la metiltestosterona disminuye la síntesis hepática de proteínas endógenas como la globulina que se une a las hormonas sexuales. Esta disminución en la síntesis produce una disminución en las concentraciones en sangre de la globulina que se une a las hormonas sexuales, que es el principal medio de transporte endógeno de las hormonas. La disminución de la globulina que se une a las hormonas sexuales subsecuentemente provoca un aumento en la concentración de hormona libre para la unión al receptor. La aplicación transdérmica de un andrógeno, por ejemplo, la testosterona, o un estrógeno, por ejemplo, el estradiol, no pasa por el metabolismo de primer paso y puede proporcionar un medio para aumentar las

concentraciones de hormonas en el torrente sanguíneo. Por lo tanto, cuando se utilizan en combinación, la metiltestosterona y la testosterona administradas por vía percutánea (y, opcionalmente, el estradiol) producen un mayor efecto terapéutico y proporcionan un medio de aumentar las concentraciones de hormonas en el torrente sanguíneo. La metiltestosterona y testosterona (y opcionalmente el estradiol) producen un mayor efecto terapéutico que cualquiera de estas entidades solas, porque la disminución de la capacidad de unión a la hormonas esta acoplada con un aumento de la biodisponibilidad de la hormona, produciendo concentraciones más altas de hormona libre que las que se producirían con la testosterona sola.

En otra realización de la presente invención, la hormonas estrogénica que se pueden utilizar en conjunción con la composición es el estrógeno natural 17 beta-estradiol (beta-estradiol; 1, 3, 5 (10)-estratrien-3, 17 beta-diol). Otras hormonas esteroides estrogénicas pueden ser usados en sustitución parcial o completa del 17 beta-estradiol, por ejemplo, un éster que sea biológicamente compatible y pueda ser absorbido eficazmente por vía transdérmica. Los ésteres de estradiol pueden ser, ilustrativamente estradiol-3 ,17-diacetato; estradiol-3-acetato; estradiol-17-acetato; estradiol-3,17-divalérate; estradiol-3-valerato, estradiol-17-valerato; ésteres de 3-mono, 17-mono y 3,17-dipropionato, el cipionato, heptanoato, benzoato y los ésteres similares correspondientes; etinil estradiol; estrona y otros esteroides y sales estrogénicas, enantiómeros, isómeros, tautómeros, profármacos y derivados de los mismos que se puedan administrar por vía transdérmica. Otros compuestos relacionados con estrógeno que pueden ser utilizados en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los estrógenos conjugados (incluyendo sulfato de estrona, equilina, y 17-alfa-dihidroequilina), valerato de estradiol, estriol, estrona, sulfato de estrona, estropipato, etinilestradiol, mestranol, y todas las sales, ésteres, amidas, enantiómeros, isómeros, tautómeros, profármacos y derivados de estos compuestos.

Hormonas estrogénicas están actualmente disponibles en varias formulaciones que incluyen, pero no se limitan a los que están disponibles como una crema, pesario, anillo vaginal, comprimido vaginal, preparación transdérmica, gel, y comprimidos orales. Ejemplos de cremas vaginales incluyen PREMARIN® (estrógenos conjugados), ORTHO DIENOSTEROL® (dienosterol), y OVESTIN® (estriol). Las formulaciones disponibles de pesarios incluyen ORTHO-GYNEST® (estriol) y TAMPOVAGAN® (estilbestrol). Un ejemplo de una formulación de anillo vaginal es ESTRING® (estradiol), y un ejemplo de un comprimido vaginal es VAGIFEM® (estradiol). Preparaciones con estrógenos transdérmicos disponibles que contienen estradiol incluyen ERC ALORA®, CLIMARA®, DERMESTRIL®, ESTRADERM®, ESTRADERM® TTS, ESTRADERM® MX, EVOREL®, FEMATRIX®, FEMPATCH®, FEMSEVEN®, MENOEST®, PROGYNOVA® TS, y VIVELLE®. Geles de estrógeno que contienen estradiol incluyen ESTRAGEL (en fase de desarrollo por el solicitante) y SANDRENA®. El estradiol también está disponible formulado como un implante de pelets, por ejemplo, ESTRADIOL IMPLANT®. Las formulaciones de comprimidos incluyen PREMARIN® (estrógenos conjugados), ESTRATAB® (estrógenos esterificados), ESTRATEST® (estrógenos esterificados, metiltestosterona), MENEST® (estrógenos esterificados), CLIMAGEST®, (estradiol), CLIMAVAL® (estradiol), ELLESTE SOLO® (estradiol), ESTRACE® (estradiol), PROGYNOVA® (estradiol), ZUMENON® (estradiol), HORMONIN® (estradiol, estrona, estriol), HARMOEN® (estrona), OGEN® (estropipato), y ORTO-EST® (estropipato).

Se pueden utilizar combinaciones de las hormonas estrogénicas mencionadas anteriormente.

En una realización, la hormona estrogénica se formula para administración percutánea en un gel hidroalcohólico. El gel comprende uno o más alcoholes inferiores, un agente potenciador de la penetración, un espesante, y agua. Además, el gel estrogénico incluye opcionalmente sales, emolientes, estabilizantes, antimicrobianos, fragancias y propelentes.

Ilustrativamente, el gel estrogénico se compone de las siguientes sustancias como se muestra a continuación en la Tabla 6, en cantidades aproximadas.

Tabla 6: Composición de ESTRAGEL	
Compuesto	Cantidad (p/p) por 100g de gel
17-beta-estradiol	0,06 g
Carbopol 980	1,0 g
Trietanolamina	1,35 g
Etanol (95% p/p)	(59 ml)
Agua purificada (qsf)	100 g

Un experto en la técnica apreciará que los constituyentes de esta formulación pueden variar en cantidades pero siguen estando dentro del espíritu y alcance de la presente invención. Por ejemplo, la composición puede contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 g de estradiol, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 g de CARBOPOL, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 g de trietanolamina, y de aproximadamente 30,0 a aproximadamente 98,0 g de etanol.

La frase "terapia de combinación" abarca la administración de testosterona en combinación con otro agente esteroideo o farmacéutico que aumenta los niveles de testosterona en un mamífero, o con una hormona estrogénica, como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar un efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos para el tratamiento de un trastorno de deficiencia de testosterona en un mamífero. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a la acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica que resulta de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación normalmente se lleva a cabo durante un período de tiempo definido (normalmente minutos, horas, días, semanas, meses o años dependiendo de la combinación seleccionada). La "terapia de combinación" generalmente no se pretende que abarque la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que incidental y arbitrariamente resulte en las combinaciones de la presente invención. La "terapia de combinación" se pretende que abarque la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, es decir, cuando cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, mediante la administración al sujeto de un solo gel que tiene una relación fija de cada agente terapéutico o en múltiples cápsulas, comprimidos, o geles individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier vía apropiada incluyendo, pero no limitado a, vías orales, vías percutáneas vías intravenosas, vías intramusculares, y absorción directa a través de tejidos de membranas mucosas. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se puede administrar por vía oral, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se pueden administrar por vía percutánea. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía percutánea, o todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía intravenosa, o todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía intramuscular, o todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por absorción directa a través de tejidos de membranas mucosas. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es extremadamente crítica. "Terapia de combinación" también puede abarcar la administración de los agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos, tales como, pero no limitado a, agentes para mejorar o aumentar el rendimiento sexual, y terapias no farmacológicas, tales como, pero sin limitarse a, cirugía.

Los compuestos terapéuticos que constituyen la terapia de combinación pueden ser una forma de dosificación combinada o formas de dosificación separadas para la administración oral sustancialmente simultánea. Los compuestos terapéuticos que constituyen la terapia de combinación también pueden administrarse secuencialmente, con cualquiera de los compuestos terapéuticos mediante un llamado régimen para la administración en dos pasos. Por lo tanto, un régimen puede requerir la administración secuencial de los compuestos terapéuticos con administración espaciada de los agentes activos separados. El período de tiempo entre las múltiples etapas de administración puede variar desde, por ejemplo, unos pocos minutos a varias horas o a días, dependiendo de las propiedades de cada compuesto terapéutico tales como la potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida en plasma y perfil cinético del compuesto terapéutico, así como depender del efecto de la ingestión de alimentos y la edad y condición del paciente. La variación circadiana de la concentración de la molécula diana también puede determinar el intervalo de dosis óptima. Los compuestos terapéuticos de la terapia combinada, tanto si se administran simultáneamente, sustancialmente simultáneamente, o secuencialmente, pueden implicar un régimen que requiera la administración de un compuesto terapéutico por vía oral y otro compuesto terapéutico por vía percutánea. Tanto si los compuestos terapéuticos de la terapia combinada se administran por vía oral, como por pulverización para inhalación, por vía rectal, tópica, bucal (por ejemplo, sublingual), o parenteral (por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica, o técnicas de infusión), por separado o juntos, cada uno de dichos compuestos terapéuticos estará contenido en una formulación farmacéutica adecuada de excipientes, diluyentes u otros componentes de formulaciones farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de formulaciones farmacéuticamente aceptables adecuadas que contienen los compuestos terapéuticos se han dado anteriormente. Además, las formulaciones de fármacos se describen en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975. Otra discusión de formulaciones de fármacos puede encontrarse en Liberman, H.A. y Lachman, L., editores., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, NY, 1980.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes en modo alguno. En el siguiente ejemplo, se asume que las mujeres normales con ciclos producen aproximadamente 300 µg de testosterona por día, y sus niveles de testosterona en suero oscilan generalmente desde aproximadamente 20 ng/dl a aproximadamente 80 ng/dl promedio de alrededor de 40 ng/dl. La ooforectomía bilateral en mujeres premenopáusicas reduce la producción de testosterona en aproximadamente un 50%, lo que resulta en un nivel sérico total promedio de aproximadamente 20 ng/dl. Desde una perspectiva fisiológica, la terapia de testosterona en las mujeres con menopausia quirúrgica que, por ejemplo, sufren de disfunción sexual femenina, es para sustituir la producción ovárica que falta de testosterona de aproximadamente 150 µg por día y restaurar los

niveles de testosterona y su metabolito activo andrógénico dihidrotestosterona (DHT) a sus niveles anteriores dentro del rango fisiológico normal.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ejemplificación de la presente invención y no se pretende que sean limitantes en modo alguno.

5 Ejemplos

Ejemplo 1. Dosis de testosterona en una mujer después de la ooforectomía bilateral

En una realización de la presente invención, las composiciones comprenden una formulación de testosterona de administración percutánea. En este ejemplo, la testosterona se formula como un gel para la administración transdérmica como se describió anteriormente en la Tabla 3 (RELIBRA).

10 En un ejemplo profético, 24 mujeres premenopáusicas que han sido sometidas a ooforectomía bilateral son distribuidas aleatoriamente para recibir: (a) 0,17 g/día de RELIBRA, que proporciona 1,7 mg/día de testosterona a la piel de lo que aproximadamente 0,1 mg, es absorbida durante 30 días, o (b) 0,25 g/día de RELIBRA, que proporciona 2,5 mg/día de testosterona a la piel de lo que se absorbe aproximadamente 0,15 mg, durante 30 días, o (c) 0,5 g/día de RELIBRA, que proporciona 5,0 mg/día de testosterona a la piel de lo que se absorbe aproximadamente 0,3 mg, durante 30 días, o (d) un gel que contiene un placebo durante 30 días. El gel se frota sobre la piel limpia y seca de la cara externa del muslo superior y la cadera una vez al día. Después de la aplicación, el gel se deja secar al aire. El paciente se lava las manos.

Los solicitantes esperan que, desde un punto de vista fisiológico, todos los parámetros de ensayo mostrarán una mejora en la disfunción sexual femenina sobre el placebo. En consecuencia, el solicitante espera que RELIBRA se pueda aplicar para mejorar la disfunción sexual femenina en comparación con el placebo en mujeres premenopáusicas que han sido sometidas a una ooforectomía bilateral.

20 Ejemplo 2. Dosis de testosterona y metiltestosterona en una mujer después de la ooforectomía bilateral

En una realización de la presente invención, las composiciones comprenden una formulación administrada por vía percutánea de testosterona, y una formulación de metiltestosterona administrada por vía oral. En este ejemplo, la testosterona se formula como un gel para la administración transdérmica como se describió anteriormente en la Tabla 3 (RELIBRA), y la metiltestosterona se formula como una cápsula para la administración oral y cada unidad de dosificación contiene 10 mg de metiltestosterona.

30 En un ejemplo profético, 24 mujeres premenopáusicas que han sido sometidos a ooforectomía bilateral son distribuidas aleatoriamente para recibir una dosis oral diaria de 10 mg o 50 mg de metiltestosterona durante 30 días, además de: (a) 0,17 g/día de RELIBRA, que proporciona 1,7 mg/día de testosterona a la piel de lo cual aproximadamente 0,1 mg, se absorben, durante 30 días; o (b) 0,25 g/día de RELIBRA que proporciona 2,5 mg/día de testosterona a la piel de los cuales se absorbe aproximadamente 0,15 mg, durante 30 días; o (c) 0,5 g/día de RELIBRA, que proporciona 5,0 mg/día de testosterona a la piel de lo cual se absorbe aproximadamente 0,3 mg, durante 30 días; o (d) un gel que contiene un placebo durante 30 días. El gel se frota sobre la piel limpia y seca de la parte externa del muslo superior y la cadera una vez al día. Después de la aplicación, el gel se dejó secar al aire. El paciente se lava las manos.

Los solicitantes esperan que, desde una perspectiva fisiológica, todos los parámetros de ensayo mostrarán una mejora en la disfunción sexual femenina sobre el placebo. En consecuencia, el solicitante espera que RELIBRA pueda ser administrada junto con metiltestosterona para mejorar la disfunción sexual femenina en comparación con el placebo en mujeres premenopáusicas que han sido sometidas a una ooforectomía bilateral.

40 Ejemplo 3. Dosis de testosterona y estrógeno en una mujer después de la ooforectomía bilateral

En una realización de la presente invención, las composiciones comprenden una formulación de testosterona para administración percutánea, y un estrógeno no administrable por vía oral. En este ejemplo, la testosterona se formula como un gel para la administración transdérmica como se ha descrito anteriormente en la Tabla 3 (RELIBRA), y el estradiol se formula como un gel para la administración transdérmica como se describió anteriormente en la Tabla 5 (ESTRAGEL).

50 En un ejemplo profético, 24 mujeres premenopáusicas que han sido sometidos a ooforectomía bilateral son distribuidas aleatoriamente para recibir una dosis diaria de 5 g o 10 g de ESTRAGEL durante 30 días, además de: (a) 0,17 g/día de RELIBRA, que proporciona 1,7 mg/día de testosterona a la piel de lo cual aproximadamente 0,1 mg, se absorbe, durante 30 días; o (b) 0,25 g/día de RELIBRA, que proporciona 2,5 mg/día de testosterona a la piel de lo que se absorbe aproximadamente 0,15 mg, durante 30 días; o (c) 0,5 g/día de RELIBRA, que proporciona 5,0 mg/día de testosterona a la piel de lo que se absorbe aproximadamente 0,3 mg, durante 30 días; o (d) un gel que

contiene un placebo durante 30 días. El gel se frota sobre la piel limpia y seca de la parte externa del muslo superior y la cadera una vez al día. Después de la aplicación, el gel se deja secar al aire. El paciente se lava las manos.

- 5 Los solicitantes esperan que, desde un punto de vista fisiológico, todos los parámetros de ensayo mostrarán una mejora en la disfunción sexual femenina sobre el placebo. En consecuencia, el solicitante espera que RELIBRA pueda ser administrada junto con estradiol para mejorar la disfunción sexual femenina en comparación con el placebo en mujeres premenopáusicas que han sido sometidas a una ooforectomía bilateral.

Ejemplo 4. Gel de combinación de estrógeno y testosterona

Compuesto	Cantidad (p/p) por 100g de gel
Testosterona	1,0 g (o aproximadamente 0,5 g)
17-beta-estradiol	0,06 g (o aproximadamente 0,10 g)
Carbopol 980	1,0 g
Trietanolamina	1,35 g
Miristato de isopropilo	0,50 g
NaOH 0,1 N	4,72 g
Etanol (95% p/p)	72,5 g
Agua purificada (qsf)	100 g

- 10 El gel se frota sobre la piel limpia y seca de la parte externa del muslo superior y la cadera una vez al día. Después de la aplicación, el gel se deja secar al aire. El paciente se lava las manos. La aplicación del gel origina un aumento del nivel de testosterona que tiene un perfil farmacocinético deseable similar al de las mujeres normales. El gel es por lo tanto útil para tratar un número de condiciones o enfermedades en las mujeres.

La práctica de la presente invención empleará, a no ser que se indique de otra manera, técnicas convencionales de farmacología y farmacia, que están dentro del conocimiento de la técnica.

15

REIVINDICACIONES

1. Un gel hidroalcohólico para su uso en el tratamiento, prevención o reducción del riesgo de desarrollar un trastorno de deficiencia de testosterona en un mamífero femenino con necesidad del mismo, dicho gel hidroalcohólico se administra por vía transdérmica y comprende testosterona, uno o más alcoholes inferiores, un agente potenciador de la penetración, un espesante y agua, en donde:
- 5 el alcohol inferior es al menos uno de etanol, o 2-propanol, o mezcla de los mismos;
- el agente potenciador de la penetración es el miristato de isopropilo;
- el espesante es el ácido poliacrílico o carboximetilcelulosa.
2. Un gel para su uso según la reivindicación 1, en donde el alcohol inferior es el etanol.
- 10 3. Un gel para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el espesante es el ácido poliacrílico.
4. Un gel para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el gel hidroalcohólico comprende 1% p/p de testosterona; 0,9% p/p de un ácido poliacrílico que es el Carbopol 980; 0,5% p/p de miristato de isopropilo; 4,72% p/p de NaOH 0,1 N; 67% de etanol y agua q.s. 100%.