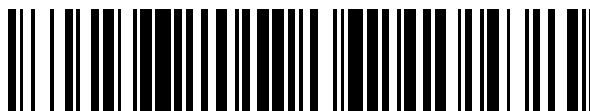


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 723**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2005 E 05794868 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 1786398**

54 Título: **Geles a base de testosterona que comprenden propilenglicol y miristato de isopropilo como promotores de penetración**

30 Prioridad:

09.09.2004 EP 04292170
23.12.2004 US 638360 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2015

73 Titular/es:

BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG SARL
(100.0%)
2-8 rue Julien Vesque
2668 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

SALIN-DROUIN, DOMINIQUE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 548 723 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

Geles a base de testosterona que comprenden propilenglicol y miristato de isopropilo como promotores de penetración

5 La presente invención se refiere a composiciones y geles farmacéuticos que contienen testosterona y a métodos para utilizar los mismos.

Testosterona en hombres

10 La testosterona, el principal andrógeno de circulación en hombres, se sintetiza a partir de colesterol. Las aproximadamente 500 millones de células de Leydig en los testículos secretan más de 95% de los 6-7 mg de testosterona producidos por día. Se requieren dos hormonas producidas por la glándula pituitaria, la hormona luteinizante ("LH") y la hormona estimulante de folículo ("FSH"), para el desarrollo y el mantenimiento de la función testicular y regulan de modo negativo la producción de testosterona. La testosterona circulante es metabolizada en diversos 17-ceto esteroides a través de dos vías diferentes. La testosterona puede metabolizarse en dihidrotestosterona ("DHT") por la enzima 5-alfa-reductasa o en estradiol ("E2") por un complejo de enzima aromatasa. La testosterona circula en la sangre en un 98% enlazada a proteína. En los hombres, aproximadamente 15 el 40% del enlazamiento es con la globulina que enlaza la hormona de sexo de alta afinidad ("SHBG"). El 60% restante se enlaza débilmente a albúmina. De este modo, en los laboratorios clínicos se encuentra disponible una cantidad de mediciones para testosterona.

La siguiente tabla del Centro Médico de UCLA-Harbor resume las concentraciones de hormona en hombres adultos normales:

20 Niveles de hormona en hombres normales: Rango normal de hormona

Testosterona (total)	298 a 1043ng/dL
Testosterona libre	3.5 a 17.9ng/dL
DHT	31 a 193ng/dL
Proporción DHT/T	0.052 a 0.33
25 DHT + T	372 a 1349ng/dL
SHBG	10.8 a 46.6nmol/L
FSH	1.0 a 6.9mIU/mL
LH	1.0 a 8.1 mIU/mL
E2	17.1 a 46.1 pg/mL

30 Existe una variación considerable en la vida media de la testosterona reportada en la bibliografía, en un rango desde 10 hasta 100 minutos. Los investigadores sí están de acuerdo, sin embargo, en que la testosterona circulante tiene una variación diurna en los hombres jóvenes normales. Los niveles máximos se presentan aproximadamente entre las 6:00 y las 8:00 a.m. con niveles que van declinando a través del día. Los perfiles característicos tienen un nivel de testosterona máximo de 720 ng/dL y un nivel mínimo de 430 ng/dL. Sin embargo, no es clara la importancia 35 fisiológica de este ciclo diurno.

Testosterona en las mujeres

40 La excreción de esteroides andrógenos en la orina de mujeres jóvenes fue demostrada hace más de 50 años. Desde ese momento, los médicos fisiólogos y clínicos han explorado las fuentes y las funciones biológicas de la testosterona y de otras hormonas androgénicas endógenas en la mujer. Ahora se conoce que los andrógenos son secretados tanto por los ovarios como también por las glándulas adrenales en las mujeres. Cada fuente contribuye aproximadamente en 50% (directamente y a través de precursores) a los aproximadamente 300 µg de testosterona producidos diariamente en mujeres "ciclistas" saludables. Mientras que los efectos adversos del exceso de producción de andrógeno, tal como ocurre en el síndrome de ovario poliquístico y en determinados tumores que producen andrógeno, han sido bien descritos, los efectos fisiológicos normales de los andrógenos en las mujeres 45 han sido mucho menos apreciados. Tal como se infiere de los estudios en animales, la fisiología de los machos, y los síntomas de mujeres con producción de andrógeno deficiente, los principales efectos fisiológicos de los andrógenos en las mujeres normales incluyen, pero no se limitan a, efectos anabólicos en los músculos, la piel, el

pelo y los huesos; efectos de estimulación en la eritropoyesis; efectos de modulación en la función inmune; y efectos psicológicos en el estado de ánimo, el bienestar y la función sexual.

Adicionalmente, los andrógenos endógenos son importantes para el desarrollo del vello púbico y se piensa que modulan la acción de los estrógenos y las progestinas en una variedad de tejidos reproductivos objetivo. También se cree que los andrógenos desempeñan un papel importante en la modulación de la función secretora de la glándula lacrimal.

50% de la testosterona circulante se deriva de la secreción o área directa en las células de teca bajo el control de hormona luteinizante. La otra mitad se deriva de la conversión periférica de precursores andrógenos adrenales de hidroepiandrosterona, androstenediona, y sulfato de dehidroepiandrosterona. La testosterona también puede convertirse en dihidrotestosterona o estradiol. De esta manera, la testosterona sirve tanto como una hormona, como también como una pro-hormona.

La testosterona circula en la sangre enlazada a proteína en un 98%. En las mujeres aproximadamente el 66% del enlace es con globulina que enlaza hormona de sexo de alta afinidad. El 34% restante se enlaza débilmente con albúmina. De esta manera, en laboratorios clínicos se encuentra disponible una cantidad de mediciones para testosterona. El orden de afinidad para los esteroides enlazados de la manera más fuerte por la globulina que enlaza la hormona de sexo es dihidrotestosterona > testosterona > androstenediona > estradiol > estrona. La globulina que enlaza la hormona de sexo enlaza débilmente la dihidrotestosterona, pero no el sulfato de dihidrotestosterona. La tabla de abajo muestra los niveles hormonales aproximados en las mujeres pre-menopáusicas normales.

Niveles de hormona en mujeres pre-menopáusicas normales

Hormona	Promedio +/- sd	Mediana	Rango
Testosterona (nmol/L)	1.20 +/- 0.69	0.98	0.4-2.7
Testosterona libre (pmol/L)	12.80 +/- 5.59	12.53	4.1-24.2
% de testosterona libre de testosterona total	1.4 +/- 1.1	1.1	0.4-6.3
Hormona luteinizante (IU/L)	7.2 +/- 3.3	6.7	3.0-18.7
Hormona estimulante de folículo (IU/L)	4.7 +/- 3.6	4.2	1.5-21.4
Globulina que enlaza hormona de sexo (nmol/L)	66.1 +/- 22.7	71.0	17.8-114.0

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

Debido a que se ha mostrado que incrementar las concentraciones de testosterona altera el desempeño sexual y la libido, los investigadores han investigado métodos de administración de testosterona a hombres y también a mujeres. Estos métodos incluyen inyecciones intramusculares, reemplazo oral, implantes de gránulos y parches transdérmicos.

Sin embargo, estos métodos de administración de testosterona sufren de uno o más inconvenientes. Por ejemplo, los implantes de gránulos a nivel subdérmico y las inyecciones de ésteres son dolorosas y requieren de un procedimiento quirúrgico y/o de visitas al médico. Además, la terapia de implante en hombres con hipogonadismo incluye un riesgo de extrusión (8.5%), hemorragia (2.3%), o infección (0.6%). Muchos de estos métodos, tales como las preparaciones orales/sublinguales/bucales sufren de concentraciones de testosterona suprafisiológicas que crean un perfil farmacocinético indeseable, seguidas de un retorno a la línea base. Los parches transdérmicos proporcionan características farmacocinéticas que no son óptimas, son vergonzosos para muchos sujetos y están asociados con irritación significativa en la piel. Adicionalmente, los parches no proporcionan flexibilidad de dosificación, pueden ser visualmente no atractivos y pueden tener una tendencia a caerse, especialmente durante ejercicio físico riguroso. La administración oral produce niveles inapropiados de testosterona y patrones de absorción impredecibles entre sujetos. Además, debido a que el hígado metaboliza la preparación, existe el riesgo de hepatotoxicidad sin mencionar el metabolismo de primer paso.

Recientemente ha sido aprobado un gel de testosterona al uno por ciento para uso en hombres y proporciona flexibilidad de dosificación con mínima irritación en la piel. Este gel se encuentra disponible en los Estados Unidos

bajo la marca comercial AndroGel® de Unimed Pharmaceuticals, Inc., Deerfield, Ill., SolvayPharmaceuticals, Inc.Co., Marietta, GA 30062.

Composición de AndroGel ®:

Composición de AndroGel ®: sustancia	Cantidad (peso/peso) por 100 g de gel
Testosterona	1.0 g
Carbopol 980	0.90 g
Miristato de isopropilo	0.50 g
0.1 N NaOH	4.72 g
Etanol (95% v/v)	72.5 g*
Agua purificada (qsf)	100 g
*Correspondiente a 67 g de etanol absoluto	

- 5 La solicitud de patente WO 2003/088974 divulga una composición farmacéutica preferiblemente en forma de un gel que comprende un andrógeno; un promotor cíclico, un agente espesante.

El documento WO 2002/051421 divulga una composición de gel que comprende al menos un esteroide andrógeno y al menos un diol de C₃ a C₄ como agente de incremento de resorción.

- 10 La solicitud de patente WO 1999/020257 divulga un medicamento hormonal que contiene una composición alcohólica o acuosa-alcohólica, la cual comprende un medicamento hormonalmente activo; una cantidad efectiva que promueve la penetración a la piel de 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano o acetal, sustituidos con hidrocarbilo de C₇ a C₁₄, o 1,2-propilenglicol; un alcohol volátil seleccionado de etanol, isopropanol y mezclas de los mismos; agua y, opcionalmente, un agente de gelificación.

- 15 La solicitud internacional WO 2003/047548 divulga composiciones que comprenden dihidroxitestosterona (DHT) y un promotor de penetración, tal como miristato de isopropilo. La composición puede comprender además etanol y/o un agente de gelificación.

- 20 La presente invención proporciona composiciones y geles farmacéuticos que contienen testosterona de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas, y métodos para usar los mismos. Más particularmente, la presente invención proporciona composiciones y geles farmacéuticos hidroalcohólicos/alcohólicos que contienen testosterona, adecuados para aplicación tópica y transdérmica, en cuyo caso dichas composiciones contienen propilenglicol y miristato de isopropilo. Adicional a lograr una administración muy efectiva de testosterona, las composiciones de la invención son muy atractivas estéticamente. Se ha mostrado que el propilenglicol es un promotor muy potente de penetración en las composiciones de la invención, usado en combinación con miristato de isopropilo.

- 25 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende testosterona, al menos un alcohol de C₂-C₆, al menos un agente de gelificación, propilenglicol, miristato de isopropilo y agua.

Dicha composición farmacéutica puede hacerse en diversas formas, por ejemplo un gel, una solución, una crema, una loción, un espray, un ungüento, un aerosol. Preferiblemente, dicha composición farmacéutica es un gel.

- 30 El término "testosterona", tal como se usa de aquí en adelante, se refiere a la testosterona misma y a sus enantiómeros, isómeros, tautómeros y quelatos. De acuerdo con la invención, la testosterona puede ser de origen natural o resultado de un proceso de hemisíntesis o síntesis.

Los alcoholes de C₂-C₆ son conocidos en la técnica. Tales alcoholes abarcan etanol, propanol, isopropanol (propan-2-ol), n-propanol (propan-1-ol), butanol, butan-1-ol, butan-2-ol, ter-butanol, pentanoles, hexanoles. Se prefiere etanol puesto que contribuye de modo eficiente al paso transdérmico de la testosterona evaporándose rápidamente al contacto con la piel.

- 35 Los agentes de gelificación son conocidos en la técnica. El término 'agente de gelificación' generalmente se refiere a un compuesto, posiblemente de naturaleza polimérica, que tiene la capacidad de gelificar cuando se pone en contacto con un solvente específico, por ejemplo, agua. Los agentes de gelificación hacen posible incrementar la viscosidad de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, pero también pueden actuar como agentes solubilizantes. Los ejemplo de agente gelificantes incluyen polímeros aniónicos tales como polímeros a base de ácido acrílico (incluyendo polímeros de poli (ácido acrílico), por ejemplo CARBOPOL® de B.F. Goodrich Especialidad Polímeros y División de Productos Químicos de Cleveland, Ohio), derivados de celulosa, poloxameros y poloxaminas, más precisamente polímeros a base de carbómeros o ácido acrílico, por ejemplo Carbopol® 980 o 940, 981 o 941, 1382 o 1382, 5984, 2984, 934 o 934P (Carbopol® usualmente son polímeros de ácido acrílico reticulado con alilo-sacarosa o alilopentaeritritol), Pemulen TR1® o TR2®, Ultrez, Synthalen CR, etc.); derivados de celulosa tales como etilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxietilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC), carboximetilcelulosas (CMC), etc.; poloxámeros o copolímeros de polietileno-polipropileno tales como Lutrol® grado

68 o 127, poloxaminas y otros agentes de gelificación tales como quitosano, dextrano, pectinas y gomas naturales. Todos estos agentes de gelificación, solos o en combinación, pueden usarse en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención. Dicho agente de gelificación puede seleccionarse tomando en cuenta el pH de la composición según la invención y la viscosidad deseada.

5 En el contexto de la presente invención particularmente se prefieren hidroxipropilcelulosa, Carbopol® 980 y Lutrol®.

Los promotores de penetración también son conocidos en la técnica. Un 'promotor de penetración' es en términos generales un agente conocido para acelerar la administración del medicamento o del principio activo a través de la piel. Estos agentes también han sido denominados adyuvantes, acelerantes de penetración y promotores de absorción. Esta clase de agentes incluye aquellos con mecanismos diversos de acción que incluyen aquellos que tienen la función de mejorar la solubilidad y la capacidad de difusión del medicamento, y aquellos que mejoran la absorción transdérmica cambiando la capacidad que tiene la capa córnea de retener humedad, suavizar la piel, mejorar la permeabilidad de la piel, actuar como asistentes de penetración o abridores de folículo piloso o cambiar temporalmente el estado de la piel tal como la capa límite.

15 A menos que se enuncie algo diferente, los porcentajes (%) se refieren a cantidades en peso con base en el peso total de la composición.

De acuerdo con un aspecto, dicha composición farmacéutica comprende 0.5 a 5.0 % (peso/peso), preferiblemente 0.5 a 2.5 % (peso/peso), más preferiblemente 0.6 a 2.0 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.7 a 1.5 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.75 a 1.25 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.8 a 1.2 % (peso/peso), y aún más preferiblemente 0.9 a 1.1 % (peso/peso), de la manera más preferida alrededor de 1.0 % (peso/peso) de testosterona.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, dicha composición farmacéutica comprende 0.5 a 5.0 % (peso/peso), preferiblemente 0.5 a 2.5 % (peso/peso), más preferiblemente 0.75 a 2.25 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.9 a 2.0 % (peso/peso), aún más preferiblemente 1.0 a 1.8 % (peso/peso), aún más preferiblemente 1.25 a 1.75 % (peso/peso), todavía más preferiblemente 1.3 a 1.6 % (peso/peso), de la manera más preferida aproximadamente 1.5 % (peso/peso) de testosterona.

De acuerdo con otro aspecto, dicha composición farmacéutica comprende 40.0 a 75.0 % (peso/peso), preferiblemente, 40.0 a 70.0 % (peso/peso), más preferiblemente 45.0 a 65.0 % (peso/peso), aún más preferiblemente 50.0 a 60.0 % (peso/peso), aún más preferiblemente 52.0 a 58.0 % (peso/peso), aún más preferiblemente 53.0 a 57.0 % (peso/peso), todavía más preferiblemente 54.0 a 56.0 % (peso/peso), de la manera más preferida alrededor de 56 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, dicho alcohol de C2-C6 se seleccionan del grupo que consiste en etanol, propan-1-ol y propan-2-ol, y mezclas de los mismos. Preferiblemente dicho alcohol de C2-C6 es etanol.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, dicha composición farmacéutica comprende 0.1 a 5.0 % (peso/peso), preferiblemente 0.15 a 4.5 % (peso/peso), más preferiblemente 0.2 a 4.0 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.25 a 3.5 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.3 a 3.0 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.4 a 2.5 % (peso/peso), todavía más preferiblemente 0.5 a 2.0 % (peso/peso), de la manera más preferida alrededor de 0.5 a 1.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante. De acuerdo con otro aspecto de la invención, dicho agente gelificante se seleccionan del grupo que consiste en polímeros a base de ácido acrílico, que incluye celulósicos, que incluye ésteres de celulosa y derivados (derivados de celulosa tales como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), etc); carbómeros tales como polímeros Carbopol®, por ejemplo Carbopol® 980 o 940, 981 o 941, 1382 o 1382, 5984, 2984, 934, o 934P, Pemulen TR1 ® o TR2 ®, Ultrez, Synthalen CR, etc.; poloxaminas, poloxámeros o copolímeros de polietileno-polipropileno tales como Lutrol ® grado 68 o 127, poloxaminas u otros agentes gelificantes tales como quitosano, dextrano, pectinas y gomas naturales y mezclas de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, dicha composición farmacéutica comprende 0.1 a 5.0 % (peso/peso), preferiblemente 0.15 a 4.5 % (peso/peso), más preferiblemente 0.2 a 4.0 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.3 a 3.5 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.4 a 3.0 % (peso/peso), todavía más preferiblemente 0.5 a 2.5 % (peso/peso), de la manera más preferida 0.5 a 2.0 % (peso/peso) de propilenglicol. De manera ventajosa de acuerdo con la invención, para los contenidos de testosterona y las composiciones de la invención se encontró que el propilenglicol es un promotor de penetración muy efectivo y compatible. Adicionalmente, el uso de propilenglicol según la invención conduce a composiciones farmacéuticas que tienen una apariencia muy atractiva. Las composiciones farmacéuticas de la invención son muy transparentes, visualmente atractivas y tiene una textura muy agradable, lo cual mejora el uso por parte del paciente. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención requieren contenidos de alcohol más bajos. Además, las composiciones de la invención son muy estables y sea demostrado que el propilenglicol es compatible con neutralizantes estándar, por ejemplo trietanolamina. Las composiciones según la invención pueden incluir varios promotores de penetración.

De acuerdo con la presente invención, dicha composición farmacéutica opcionalmente comprende además agua.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0.5 a 5.0 % (peso/peso) de testosterona,
- 40.0 a 75.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
- 5 - 0.1 a 5.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
- 0.1 a 5.0 % (peso/peso) de propilenglicol,
- 0.05 a 5.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
- opcionalmente, agua.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 10 - 0.75 a 1.25 % (peso/peso) de testosterona,
- 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
- 0.1 a 4.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
- 0.2 a 4.0 % (peso/peso) de propilenglicol,
- 0.05 a 5.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
- 15 - opcionalmente, agua.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0.8 a 1.2 % (peso/peso) de testosterona,
- 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
- 0.1 a 3.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
- 20 - 0.3 a 3.0 % (peso/peso) de propilenglicol,
- 0.05 a 5.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
- opcionalmente, agua.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0.9 a 1.1 % (peso/peso) de testosterona,
- 25 - 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
- 0.1 a 2.5 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
- 0.4 a 2.5 % (peso/peso) de propilenglicol,
- 0.05 a 5.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
- opcionalmente, agua.

30 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- aproximadamente 1.0 % (peso/peso) de testosterona,
- 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
- 0.1 a 2.5 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
- 0.4 a 2.5 % (peso/peso) de propilenglicol,

- 0.05 a 5.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
- opcionalmente, agua.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 1.0 a 2.0 % (peso/peso) de testosterona,
- 5 - 50.0 a 75.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
- 0.1 a 5.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
- 0.1 a 5.0 % (peso/peso) de propilenglicol,
- 0.05 a 5.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
- opcionalmente, agua.

10 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 1.25 a 1.75 % (peso/peso) de testosterona,
- 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
- 0.1 a 4.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
- 0.2 a 4.0 % (peso/peso) de propilenglicol,

- 15 - 0.05 a 5.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
- opcionalmente, agua.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 1.4 a 1.6 % (peso/peso) de testosterona,
- 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
- 20 - 0.1 a 3.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
- 0.3 a 3.0 % (peso/peso) de propilenglicol,
- 0.05 a 5.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
- opcionalmente, agua.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 25 - aproximadamente 1.5 % (peso/peso) de testosterona,
- 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
- 0.1 a 2.5 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
- 0.4 a 2.5 % (peso/peso) de propilenglicol,
- 0.05 a 5.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
- 30 - opcionalmente, agua.

Dicha composición farmacéutica es adecuada para la administración transdérmica controlada de testosterona. De esta manera, dicha composición farmacéutica puede auto administrarse por el paciente mismo y no requiere la presencia de un médico durante la administración. Asimismo, la administración no requiere cirugía ni inyecciones. Ventajosamente según la invención, el propilenglicol actúa como un promotor de penetración muy potente para la testosterona, en particular en combinación con la posología de testosterona y el o los agentes edificantes de la presente composición.

35

- En otro aspecto, la composición farmacéutica de la invención comprende además una base. Ventajosamente, dicha base es aceptable desde el punto de vista farmacéutico y se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en trietanolamina, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, arginina, aminometilpropanol o trometamina, y mezclas de los mismos. Cuando el pH de dicha composición farmacéutica no está optimizado para administración transdérmica, por ejemplo cuando el agente gelificante comprende al menos un polímero a base de ácido acrílico, dicha base contribuye a la neutralización de dicha composición farmacéutica, para aplicación tópica sobre la piel humana. Además, dicha base (neutralizador) permite que las cadenas poliméricas se hinchen durante la neutralización de las cargas y la formación de sales poliméricas. Especialmente, cuando dicho agente gelificante comprende un polímero a base de ácido acrílico, dicha base comprende preferiblemente trietanolamina. Esto también permite que se logre una viscosidad óptima en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención. La persona versada en la materia sabría cómo elegir una cantidad adecuada de dicha base en la composición, especialmente con respecto a la naturaleza de dicho agente gelificante presente en la misma, y el contenido de alcohol de la composición, a fin de lograr el pH final deseado en la composición. Por ejemplo, con carbómeros y/o si hay un alto contenido de alcohol, puede usarse trometamina y/o NaOH como base, en cantidades elegidas para alcanzar el pH final deseado en la composición. De manera alternativa, en una modalidad, la composición farmacéutica según la invención comprende 0.1 a 5.0 % (peso/peso), preferiblemente 0.15 a 4.5 % (peso/peso), más preferiblemente 0.2 a 4.0 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.25 a 3.5 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.3 a 3.0 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.4 a 2.5 % (peso/peso), todavía más preferiblemente 0.5 a 2.0 % (peso/peso), de la manera más preferida 0.5 a 1.0 % (peso/peso) de trietanolamina.
- Preferiblemente, el pH de la composición farmacéutica según la invención estará entre 2 y 9, preferiblemente entre 3 y 8 y aún más preferiblemente entre 3 y 7. En otro aspecto de la invención, dicha composición farmacéutica comprende además miristato de isopropilo. Según la invención, se mostró de manera sorprendente que la adición de miristato de isopropilo conduce a resultados marcadamente mejorados cuando se usa conjuntamente con propilenglicol como otro promotor de penetración. Dicha composición farmacéutica comprende 0.05 a 5.0 % (peso/peso), preferiblemente 0.1 a 4.0 % (peso/peso), más preferiblemente 0.15 a 3.0 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.25 a 2.5 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.25 a 2.0 % (peso/peso), aún más preferiblemente 0.25 a 1.5 % (peso/peso), todavía más preferiblemente 0.25 a 1.0 % (peso/peso), lo más preferiblemente 0.5 a 0.75 % (peso/peso) de miristato de isopropilo.
- Por consiguiente, en una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:
- 0.5 a 5.0 % (peso/peso) de testosterona,
 - 40.0 a 75.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
 - 0.1 a 5.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
 - 0.1 a 5.0 % (peso/peso) de propilenglicol,
 - 0.1 a 4.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
 - opcionalmente, agua.
- En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:
- 0.75 a 1.25 % (peso/peso) de testosterona,
 - 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
 - 0.1 a 4.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
 - 0.2 a 4.0 % (peso/peso) de propilenglicol,
 - 0.15 a 2.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
 - opcionalmente, agua.
- En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:
- 0.8 a 1.2 % (peso/peso) de testosterona,
 - 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
 - 0.1 a 3.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,

- 0.3 a 3.0 % (peso/peso) de propilenglicol,
- 0.35 a 1.5 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
- opcionalmente, agua.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 5
- 0.9 a 1.1 % (peso/peso) de testosterona,
 - 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
 - 0.1 a 2.5 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
 - 0.4 a 2.5 % (peso/peso) de propilenglicol,
 - 0.4 a 1.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
- 10
- opcionalmente, agua.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- aproximadamente 1.0 % (peso/peso) de testosterona,
 - 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
 - 0.1 a 2.5 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
- 15
- 0.4 a 2.5 % (peso/peso) de propilenglicol,
 - aproximadamente 0.5 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
 - opcionalmente, agua.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 1.0 a 2.0 % (peso/peso) de testosterona,
- 20
- 50.0 a 75.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
 - 0.1 a 5.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
 - 0.1 a 5.0 % (peso/peso) de propilenglicol,
 - 0.1 a 4.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
 - opcionalmente, agua.

25

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 1.25 a 1.75 % (peso/peso) de testosterona,
 - 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
 - 0.1 a 4.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
 - 0.2 a 4.0 % (peso/peso) de propilenglicol,
- 30
- 0.15 a 2.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
 - opcionalmente, agua.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 1.4 a 1.6 % (peso/peso) de testosterona,
- 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,

- 0.1 a 3.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
- 0.3 a 3.0 % (peso/peso) de propilenglicol,
- 0.35 a 1.5 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
- opcionalmente, agua.

5 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- aproximadamente 1.5 % (peso/peso) de testosterona,
- 50.0 a 70.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
- 0.1 a 2.5 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
- 0.4 a 2.5 % (peso/peso) de propilenglicol,

10 - 0.4 a 1.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
 - opcionalmente, agua.

Adicionalmente, dicha composición farmacéutica puede comprender aditivos farmacéuticos usuales que incluyen sal(es), emoliente(s), estabilizante(s), agente(s) antimicrobiano(s), fragancia(s) y/o propelente(s). Dicha composición farmacéutica también puede incluir al menos otro ingrediente activo, por ejemplo otra hormona.

15 La invención también proporciona un gel útil para administración transdérmica o transcutánea que comprende dicha composición farmacéutica según la invención. De esta manera la invención también está dirigida a un gel hidroalcohólico que contiene testosterona.

De acuerdo con otra modalidad, la presente invención proporciona un paquete de dosis, un paquete de dosis unitaria o un paquete de dosis múltiples que contienen dicha composición farmacéutica o dicho gel hidroalcohólico. Ventajosamente, al acondicionamiento de dicha composición farmacéutica hace la aplicación más fácil para un paciente. De esta manera, estas formas de empaquetar pueden reflejar la programación de aplicación, por ejemplo administración diaria o semanal. De acuerdo con otra modalidad, se proporciona un dosificador, por ejemplo con bomba o válvula de mano que contienen dicha composición farmacéutica o dicho gel hidroalcohólico. Tales dosificadores permiten flexibilidad en la dosis administrada como una función de la cantidad de la composición que va a aplicarse.

20

25

De acuerdo con una modalidad, dichos paquetes o dosificadores pueden ir acompañados de una nota que da instrucciones para el uso de los mismos.

La composición y los geles farmacéuticos, los paquetes y contenedores de la invención son útiles para tratar deficiencia de testosterona y para tratar y/o prevenir condiciones y/o desórdenes relacionados con la deficiencia de testosterona.

30

El término 'tratar' o 'tratamiento' tal como se usa en la presente se refiere a cualquier tratamiento de una condición, trastorno o enfermedad en mamífero, asociados con un trastorno depresivo e incluye, pero no se limita a prevenir que ocurran la condición, trastorno o enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la condición, el trastorno o a la enfermedad pero que aún no haya sido diagnosticado por tener la condición, trastorno o enfermedad; inhibir la condición, el trastorno con la enfermedad, por ejemplo, frenando el desarrollo de la condición, el trastorno o la enfermedad; aliviar la condición, el trastorno o la enfermedad, por ejemplo, causando la regresión de la condición, el trastorno o la enfermedad; o aliviar la condición causada por la enfermedad o el trastorno, por ejemplo deteniendo los síntomas de la enfermedad o del trastorno.

35

El término 'prevenir' o 'prevención', en relación con una condición, trastorno o enfermedad significa que no hay desarrollo de condición, trastorno o enfermedad si no ha ocurrido ninguno, o no hay más desarrollo de condición, trastorno o enfermedad si ya hubiera desarrollo de la condición, trastorno o enfermedad.

40

Tal como se usa en la presente, 'deficiencia de testosterona' se refiere a niveles más bajos en suero de testosterona libre en un sujeto al compararse con los niveles medianos en suero para un sujeto saludable de la misma edad. Las mujeres ciclistas normales producen aproximadamente 300 µg de testosterona al día. Sus niveles totales de testosterona en suero generalmente varían desde aproximadamente 20 ng/dL a aproximadamente 80 ng/dL con un promedio aproximado de 40 ng/dL. En mujeres jóvenes saludables, por ejemplo, los niveles promedio de testosterona libre son generalmente de alrededor de 3.6 pg/mL. Sin embargo, varios factores pueden influir los niveles en suero, tanto de testosterona total como de testosterona libre. Por ejemplo, en mujeres que ovulan

45

- regularmente, hay un incremento pequeño pero significativo en los niveles de testosterona en plasma durante el tercio medio del ciclo menstrual. Sin embargo, los niveles medios de testosterona (1.2 nmol/L o 33 ng/dL) y los niveles medios de testosterona libre (12.8 pmo/L o 3.6 pg/mL) durante las fases luteínica y folicular no son significativamente diferentes. Adicionalmente, la producción de testosterona declina continuamente después de la
- 5 edad de 30 años de modo que los niveles de testosterona en suero en una mujer de 60 años son solamente el 50% de los niveles en una mujer joven de 30 años. Aunque el porcentaje de testosterona libre generalmente no varía con la edad, se ha observado una disminución absoluta en la testosterona libre. Esta disminución no ocurre abruptamente en la menopausia sino que ocurre gradual y continuamente como resultado del decrecimiento relacionado con la edad en la producción de andrógenos, tanto adrenal como ovárica. De esta manera, las mujeres
- 10 comienzan a experimentar síntomas asociados con la menopausia en los años inmediatamente pre-menopáusicos. La disminución en la testosterona que sigue a la menopausia resulta de la combinación del fallo ovárico, la disminución de secreción renal y la conversión periférica. También, por ejemplo, después de la ooforectomía, las concentraciones de testosterona se reducen en aproximadamente 50%. El diagnóstico de una deficiencia de testosterona es conocido por el médico promedio que practica en este campo relevante de la medicina.
- 15 Las composiciones y geles farmacéuticos de la presente invención también son útiles para tratar una cantidad de parámetros y/o condiciones fisiológicos y psicológicos asociados con deficiencia de testosterona en un hombre o una mujer. Por ejemplo, las composiciones y geles farmacéuticos de la presente invención son útiles para:
- incrementar libido y mejorar desempeño sexual y/o tratar disfunción sexual; normalizar hipogonadismo;
 - incrementar densidad mineral en huesos y marcadores relacionados, incrementando masa corporal de tejido magro
 - 20 y disminuir la masa corporal de tejido graso, mejorando la masa y el desempeño musculares;
 - normalizar niveles de glucosa; mejorar retinopatía diabética así como también reducir la necesidad de insulina en sujetos diabéticos; tratar, prevenir o reducir el comienzo de cataratas;
 - tratar, prevenir o reducir el inicio de enfermedad cardiovascular, incluyendo normalizar hipertensión y tratar la
 - 25 obesidad; normalizar niveles de colesterol; normalizar electrocardiogramas anormales de sujetos y tratar, prevenir o reducir síntomas vasomotores;
 - prevenir el síndrome de emaciación o desgaste por virus de inmunodeficiencia humana;
 - prevenir osteoporosis, osteopenia, sequedad vaginal, y adelgazamiento de la pared vaginal; aliviar síntomas de la menopausia y bochornos o sofocos; tratar síndrome premenstrual;
 - tratar, prevenir o reducir el inicio de la enfermedad de Alzheimer, demencia;
 - 30 - mejorar la cognición, mejorar el estado de ánimo y la autoestima, tratar y/o prevenir trastornos depresivos; tratar, prevenir o reducir disfunción cognitiva;
 - tratar enfermedades autoinmunes.
- Los presentes geles y composiciones farmacéuticos también pueden usarse en "terapia de combinación" con otra hormona o esteroide, o un agente farmacéutico que incremente los niveles de testosterona en un sujeto, o una
- 35 hormona estrogénica u otro agente farmacéutico tal como, por ejemplo, un agente antidepresivo.
- La invención también se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica, por ejemplo en la forma de un gel o una solución, según la invención.
- En un aspecto, dicho proceso comprende el paso de disolver testosterona con agitación en un solvente de al menos un alcohol de C2-C6 y propilenglicol, y miristato de isopropilo.
- 40 En otro aspecto, dicho proceso comprende el paso de adicionar agua con agitación a la mezcla obtenida.
- Cuando se desea la preparación de un gel, entonces se adiciona a la mezcla, con agitación, al menos un agente gelificante tal como Carbopol®.
- Opcionalmente, a la mezcla se adiciona con agitación una base/un neutralizador tal como trietanolamina.
- 45 En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica o un gel según la invención, el cual comprende los pasos de:
- preparar una mezcla que contiene al menos un alcohol de C2-C6, propilenglicol, miristato de isopropilo y testosterona;

- opcionalmente adicionar agua, y mezclar,
- adicionar un agente gelificante a esta mezcla, y mezclar;
- opcionalmente adicionar una base y mezclar nuevamente.

5 En otro aspecto, la invención también se relaciona con el uso del gel o de la solución según la invención para la preparación de un producto medicinal para aplicación transdérmica para el tratamiento de una condición fisiológica asociada con una deficiencia de andrógeno/testosterona.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al gel o a la solución según la invención para usarse en un método de tratamiento.

En una modalidad, dicho método comprende el paso de administrar testosterona a un sujeto que la necesite.

10 De acuerdo con un aspecto, la composición farmacéutica o el gel de la presente invención se aplica sobre la piel sana, por ejemplo sobre el hombro, por la parte externa del brazo, muslo o pierna.

A fin de medir y determinar la cantidad de testosterona que va administrarse a un sujeto que la necesite, pueden medirse las concentraciones de testosterona en suero usando técnicas de ensayo estándar.

15 A partir de esto, la persona versada en la materia sabría cómo determinar la cantidad de composición que debe administrarse, dependiendo de la dosis exacta de testosterona de dicha composición farmacéutica.

En general, la dosis diaria usual de la composición farmacéutica en forma de un gel o de una solución de acuerdo con la invención se encuentra entre 2.5 g y 5 g de la formulación por día.

Las ventajas de la invención se volverán obvias a partir de los siguientes ejemplos los cuales serán a continuación como meras ilustraciones y no son limitantes.

20 La persona versada en la materia apreciará que la presente invención puede incorporar cualquier cantidad de las características preferidas, descritas previamente.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique algo diferente, técnicas convencionales de farmacología y farmacéutica que se encuentran dentro de las habilidades de la técnica.

Ejemplos

25 Ejemplo 1

Los estudios sobre la administración transcutánea de formulaciones de gel de testosterona se llevaron a cabo sobre piel animal y humana usando testosterona radio-etiquetada (¹⁴C) y titulación por centelleo de líquidos. Estos estudios dan acceso a parámetros cinéticos (cantidad liberada después de 24 horas y flujo). Se investigaron dos aspectos:

- Estudios físico-químicos (solubilidad de testosterona y viscosidad de gel)

30 - Administración transcutánea (influencia de la concentración de testosterona, naturaleza del agente gelificante, presencia de promotores de penetración)

Material y métodos

1. Material

Productos químicos

35 Testosterona (Fluka)

¹⁴C testosterona (Amersham)

Agentes gelificantes

Carbopol® 934P (Carb. 934P) (Polyplastic)

Carbopol® 980 (Carb. 980) (Lot 4419, Laboratoires Besins Iscovesco)

40 Klucel®

Neutralizador

Trietanolamina (lot 4343, Laboratoires Besins Iscovesco)

Promotores de penetración

Transcutanol (Gattefossé)

5 Ácido oleico (OA) (Prolabo)

Propilenglicol (PG) (Gattefossé)

Dipelargonato de propilenglicol (PGDP) (Gattefossé)

Modelo de piel humana

Rata macho desnudo, 5 semanas

10 Modelo de piel humana

Biopsias de dermolipectomía abdominal, mujer blanca, 35 años de edad

2. Preparación de geles de testosterona radio-etiquetada

15 El agente gelificante (polímero) se hace hinchar por una noche en la cantidad requerida de agua. La testosterona etiquetada y no etiquetada se disuelve en etanol, posiblemente con promotor de penetración. Las fases acuosa y alcohólica se mezclan, luego se neutralizan con trietanolamina. Se lleva a cabo un mezclado con una espátula hasta que se logra homogeneidad perfecta. Se evaluaron 17 formulaciones para administración transcutánea. La composición de las mismas se da en la tabla a continuación (en % en peso, con base en el peso total de la formulación). Las formulaciones 13 y 14 corresponden a soluciones no gelificadas.

Tabla 1

No.	Testosterona	Agente gelificante	95% EtOH	Tri-etanolamina	PG	OA	Miristato de isopropilo
11	1	1% Carb. 934 P	58	1.35	0	0	0
12	0.5	1% Carb. 934 P	58	1.35	0	0	0
13	0.5	0	58	0	0	0	0
14	0.75	0	58	0	0	0	0
15	2.5	1% Carb. 934 P	58	1.35	0	0	0
16	2.5	1% Carb. 934 P	58	1.35	5	0	0
17	2.5	2% Klucel	58	1.35	0	0	0
18	2.5	2% Klucel	58	1.35	5	0	0
19	2.5	1% Carb. 934 P	58	1.35	0	0	5
20	2.5	0.5% Carb. 980	58	1.35	0	0	0
21	1	0.5% Carb. 980	58	0.6	0	0	0
22	1	0.5% Carb. 980	58	0.6	2	0	0
23	1	1% Carb. 980	58	1.35	2	0	0
24	1	1% Carb. 934 P	58	1.35	2	0	0
25	1	1% Carb. 934 P	58	1.35	2	2	0
26	1	0.5% Carb. 980	58	0.5	1	0	0
27	1	0.5% Carb. 980	58	0.5	1	0	0.5

(Carb. = Carbopol®)

20

3. Protocolo de la cinética de permeación dérmica

3.1 Célula de permeación dérmica

Se usan células de flujo estático que comprenden dos compartimientos desiguales (figura 1).

25 Un compartimiento donante 1, cilíndrico superior, (sección: 2.54 cm²) permite la aplicación de una formulación (ya sea en solución o en forma tópica) sobre la piel 2. Este compartimiento superior 1 se ensambla con el compartimiento inferior 4 con un anillo metálico.

Un compartimiento receptor inferior 4 (volumen promedio 10mL) también tiene una abertura superior de 2.54 cm². Una desviación lateral 5, equipada con un sistema de aguja y catéter, permite muestrear. La homogeneización del medio en este compartimiento inferior se logra con un agitador magnético 3. (Véase la figura 1.)

3.2 Membrana biológica

5 Piel animal

Las biopsias de piel de la piel desnuda de rata macho (ratas IOPS, 5 semanas) son muestreadas a nivel ventral. Se retiran los tejidos grasos localizados en la cara interna, y la piel se corta a fin de obtener muestras con un área mayor a 2.54 cm². Cada muestra se pega al compartimiento inferior con la cara externa de la piel hacia arriba.

Piel humana

10 Los experimentos se llevan a cabo sobre cirugías plásticas muestreadas a nivel del abdomen de una mujer blanca de 35 años. Las muestras se usan inmediatamente después de muestrear y se cortan con dermatomo a un espesor de aproximadamente 250 µm.

3.3 Protocolo de estudio

15 Los dos compartimientos 1, 4 de la célula de permeabilidad dérmica se ensamblan con el fragmento de piel 2. El compartimiento receptor 4 se llena con un volumen medido exactamente de una solución de albúmina al 0.5%. La célula se pone luego durante 15 horas en un baño termostático a 37 °C sobre una plataforma de agitación a fin de obtener equilibrio entre la piel y el medio receptor.

20 La cinética inicia después de aplicar la formulación sobre la piel 2. Las aplicaciones son de aproximadamente 20 mg sobre 2.54 cm² de piel. Durante un período de 24 horas, se realizan muestras de 2 ml desde el compartimiento receptor 4 en puntos de tiempo espaciados de manera uniforme e inmediatamente se adicionan 2 ml de solución de albúmina fresca al compartimiento a fin de mantener constante su volumen. Para cada formulación, se usan cinco células de permeación. Después de almacenar en frío, las muestras se titulan mediante centelleo de líquidos.

4. Titulación de ¹⁴C testosterona

25 Las muestras se parten en dos fracciones de 1 ml a las cuales se adicionan 4 ml de líquido de centelleo (Pico Fluor 40®), el tiempo de dosificaciones de 5 minutos.

30 Las muestras se titulan luego mediante centelleo de líquidos usando un β espectrofotómetro (Beckman). Para el centelleo, la neutralización conduce a una eficiencia de detección reducida, la cual es evaluada de manera exacta estableciendo una curva de calibración denominada curva de neutralización. Para cada muestra, el rendimiento de dosificación dependiente de la neutralización se calcula usando una fuente estándar externa y se determina la radioactividad real.

Resultados

1. Solubilidad de testosterona

35 En un Erlenmeyer cerrado se agita una cantidad conocida de solvente (2mL) a 37°C. A partir de una cantidad conocida de testosterona, se adicionan progresivamente las fracciones. La cantidad restante de testosterona se pesa a fin de determinar la cantidad en el Erlenmeyer (por diferencia).

La solubilidad de testosterona a 37 °C en mezclas de agua/etanol y diversos promotores de penetración tales como propilenglicol (PG), ácido oleico (OA), dipelargonato de propilenglicol (PGDP), transcutol, se determinan mediante el método de incremento.

Tabla 2

Solubilidad de testosterona en diversos vehículos					
Solvente	PG (100%)	PG/OA (50/50)	OVA (100%)	PGDP (100%)	Transcutol (100%)
Solubilidad (mg/mL)	86	79	66	18	140

40

La solubilidad de testosterona también se evalúa como una función del contenido de etanol.

Tabla 3

Solubilidad de testosterona en mezclas de agua / etanol		
95% Etanol (v/v)	Solubilidad de testosterona	
	mg/mL	g/g
42 / 58	14	0.015
53 / 47	20	0.023
56 / 44	24	0.027
63 / 37	30	0.035
74 / 26	52	0.061
84 / 16	120	0.146
86 / 14	160	0.195
100 / 0	340	0.420
Véanse curvas en la figura 2		

2. Viscosidad de gel

5 La reología del gel se caracterizó con un reómetro de tensión controlada Carri-Med, geometría de la medición: plano/plano, diámetro 2 cm, abertura 1mm, temperatura 20°C. Los reogramas se grafican en flujo que siguen un ciclo de corte definido, tal como sigue:

- fase hacia arriba: tensión que se incrementa desde 0 a 300N/m² en 2min;

- meseta: tensión constante 300N/m² durante 1 min;

- fase hacia abajo: tensión decreciente desde 300N/m² a 0 en 2min.

10 Todos los geles tuvieron una conducta de ablandamiento al corte (pseudo-plástica), sin un ciclo de histéresis.

Se llevaron a cabo dos estudios reológicos:

- influencia del contenido de etanol en la viscosidad del gel Carbopol®934

- influencia del contenido de polímero en la viscosidad del gel Carbopol®980.

2.1 Viscosidad de gel hidro alcohólico Carbopol®934P

15 La influencia del contenido de etanol en los geles hidroalcohólicos Carbopol® se estudia variando desde 50% a 70% el contenido en etanol al 95%.

Tabla 4

Etanol (% en peso)	Viscosidad (Pa.s)	Gradiente de velocidad máxima (s ⁻¹)
50	15.00	22.5
55	6.500	50
60	2.375	140
65	0.800	400

20 Por encima de etanol al 55%, la viscosidad es menor con una variación fuerte en función del contenido de etanol. La viscosidad se incrementa para etanol al 50%.

2.2 Viscosidad del gel Carbopol® 980

La influencia del contenido de polímero en los geles hidroalcohólicos con etanol al 40% se estudia variando el contenido de Carbopol®980 desde 0.3% a 0.7%.

Las viscosidades se miden en la meseta por debajo de una tensión de 300N/m² durante 1min.

25

Tabla 5

Carbopol® 980 (%)	Viscosidad (Pa.s)	Gradiente de velocidad máxima (s ⁻¹)
0.3	0.125	1400
0.4	0.610	500

ES 2 548 723 T3

Carbopol® 980 (%)	Viscosidad (Pa.s)	Gradiente de velocidad máxima (s ⁻¹)
0.5	3.50	90
0.6	6.10	50
0.7	12	30

3. Permeación dérmica de formulaciones de testosterona en piel de rata

La permeación dérmica para las formulaciones de la tabla 1 se evalúa in vitro sobre la piel de la rata. La formulación 25 no puede evaluarse debido a la heterogeneidad (separación de fases). Los resultados para la cantidad liberada a 24 horas y la tasa liberada a 24 horas se dan en la tabla a continuación.

5

Tabla 6

Número de formulación	Testosterona (%)	Cantidad liberada (24h) (µg/cm ²)	Tasa liberada (24h) (%)
11	1	28.1	35
12	0.5	11.6	29
13	0.5	24.4	61
14	0.75	36.7	61
15	2.5	16.2	8
16	2.5	30.9	15
17	2.5	10.5	5
18	2.5	36.9	18
19	2.5	44.5	22
20	2.5	18.5	9
21	1	21.6	27
22	1	33.5	42
23	1	34.4	43
24	1	36.9	46
25	1	-	-
26	1	30.0	37.5
27	1	62.0	77

Formulaciones 11-27: están depositados 8 µg/cm².

4. Permeación de testosterona en piel humana

Las formulaciones 26 y 27 se evalúan sobre piel humana junto con la formulación 15 como referencia. Los resultados se detallan a continuación:

10

Formulación 26

Valores promedio para parámetros de permeación en 5 células:

Tiempo (h)	Cantidad Q (µg)	Cantidad/área Q/S (µg/cm ²)	Q/S desviación estándar (n=5)
2	0	0	0
4	1.9	0.75	0.4
6	3.5	1.4	0.6
9	5.6	2.2	0.6
12	7.4	2.9	0.8
24	15.3	6.01	1.6

La curva de cinética promedio se da en la Fig. 3.
Flujo medio: 0.26 mg/cm².h

Formulación 27

15 Valores promedio para parámetros de permeación en 5 células:

Tiempo (h)	Cantidad Q (µg)	Cantidad/área Q/S (µg/cm ²)	Q/S desviación estándar (n=5)
2	0	0	0
4	3	1.2	0.9
6	5.6	22.2	1.1
9	8.6	3.4	1.2

Tiempo (h)	Cantidad Q (µg)	Cantidad/área Q/S (µg/cm ²)	Q/S desviación estándar (n=5)
12	11.7	4.6	1.4
24	22.1	8.7	2.5

La curva de cinética promedio se da en la Fig. 4.
Flujo medio: 0.39 (µg/cm²).h

Formulación 15 (referencia)

Valores promedio para parámetros de permeación en 5 células:

Tiempo (h)	Cantidad Q (mg)	Cantidad/área Q/S (mg/cm ²)	Q/S desviación estándar (n=5)
2	0	0	0
4	1.1	0.45	0.3
6	2.2	0.85	0.5
9	6.6	1.3	0.6
12	4.3	1.7	0.7
24	9.1	3.6	1.2

La curva de cinética promedio se da en la Fig. 5.
Flujo medio: 0.15 mg/cm².h

5 **Ejemplo 2** (para propósitos ilustrativos)

Materiales y métodos

1. Materiales

[1, 2, 6, 7-³H] testosterona (Amersham Laboratories): MW=295, solución a 1 mCi/mL (37 MBq/mL) en etanol; actividad específica 99Ci/mmol (3.66 TBq/mmol), es decir, 336 mCi/mg (lote 18).

10 Etanol absoluto Carlo Erba lote V4N051154N

Material controlado por Laboratoires Besins

Carbopol® 980 lote 92010/4420

Carbopol®934 lote /3898

Testosterona lote 92039/4461

15 Miristato de isopropilo lote 91169/5781

Trietanolamina (TEA) lote 9304020/5721

Propilenglicol (PG)

Formulaciones que pueden aplicarse sobre la piel: (en peso para 100 g de formulación final).

Fmltn	Testosterona	Agente gelificante	Etanol absoluto	Neutralizador	Propilenglicol	Miristato de isopropilo
1 (ref.)	2.5	Carb.934: 1.0	57	TEA: 1.35	-	-
2	1	Carb.980: 0.6	58	TEA: 0.60	0.5	-
3	1	Carb.980: 0.8	58	TEA: 0.80	0.5	-
4	1	Carb.980: 0.9	67	NaOH (0.1M): 4.725	-	0.5
5	1	Carb.980: 0.5	67	TEA: 0.50	-	0.5

20 Las formulaciones se preparan tal como sigue:

Formulación 1:

1g del gel radio-etiquetado se prepara tal como sigue:

-100 µl (100µCi) de la solución de testosterona radio etiquetada (³H) se secan y se resuspenden con:

- 595mg de una solución que contiene 2.5g de testosterona en 57g de etanol absoluto,

5 - 391.5mg de gel base, obtenido hinchando 1g de Carbopol®934 en 38.15g de agua; después de hinchar completamente y antes de usar, se homogeneiza el mucílago unos segundos con ultra-turax.

- 13.5mg de TEA.

Concentración radioactiva de la formulación: 100µCi/g de gel, es decir 0.8µCi y 200 µg de testosterona para una carga de 8 mg (aproximadamente 10µL) por célula de 1.77 cm²

10 Formulación 2:

1g de gel radio-etiquetado se preparan de acuerdo con el siguiente protocolo:

- 100 µL (100µCi) de la solución de testosterona radio-etiquetada (³H) se secan y se resuspenden con:

- 595 mg de una solución que contienen 1g testosterona y 0.5g de PG en 58g de etanol absoluto,

15 - 393mg de gel base obtenido hinchando 0.6g de Carbopol®980 en 38.7g de agua; después de hinchar completamente y antes de usar, se homogeneiza el mucílago por unos segundos con ultra-turax.

- 12mg de TEA semi-diluido en agua.

Concentración radioactiva de la formulación: 100µCi/g de gel, es decir 0.8µCi y 80µg de testosterona para una carga de 8 mg (aproximadamente 10µL) por célula.

Formulación 3:

20 1g de gel radio-etiquetado se prepara de acuerdo con el siguiente protocolo:

- 100 µl (100µCi) de la solución de testosterona radio-etiquetada (³H) se secan y se resuspenden con:

- 595mg de una solución que contiene 1g de testosterona y 0.5g de PG en 58g de etanol absoluto,

- 389mg de gel base, obtenido hinchando 0.8g de Carbopol®980 en 38.1g de agua; después de hinchar completamente y antes de usar, se homogeneiza el mucílago por unos segundos con ultra-turax.

25 - 16mg de TEA semi diluido en agua.

Concentración radioactiva de la formulación: 100µCi/g de gel, es decir 0.8µCi y 80µg de testosterona para una carga de 8mg (aproximadamente 10µL) por célula

Formulación 4:

1g de gel radio-etiquetado se prepara de acuerdo con el siguiente protocolo:

30 - 100 µl (100µCi) de la solución de testosterona radio-etiquetada (³H) se secan y se resuspenden con:

- 685mg de una solución que contiene 1g de testosterona y 0.5g de miristato de isopropilo en 67g de etanol absoluto,

- 267.75mg de gel base obtenido hinchando 0.9g de Carbopol®980 en 25.875g de agua; después de hinchar completamente y antes de usar, se homogeneiza el mucílago por unos segundos con ultra-turax.

35 - 47.25mg de NaOH (0.1M).

Concentración radioactiva de la formulación: 100µCi/g de gel, es decir 0.8µCi y 80µg de testosterona para una carga de 8mg (aproximadamente 10µL) por célula

Formulación 5:

1g de gel radio-etiquetado se prepara de acuerdo con el siguiente protocolo:

- 100 μl (100 μCi) de la solución de testosterona radio-etiquetada (^3H) se secan y se re-suspenden con:

- 685mg de una solución que contienen 1g de testosterona y 0.5g de miristato de isopropilo en 67g de etanol absoluto,

5 - 305mg de gel base obtenido hinchando 0.5g de Carbopol@980 en 30g de agua; después de hinchar completamente y antes de usar, se homogeneiza el mucílago por unos segundos con ultra-turax.

- 10mg de TEA semi diluido en agua.

Concentración radioactiva de la formulación: 100 $\mu\text{Ci/g}$ de gel, es decir 0.8 μCi y 80 μg de testosterona para una carga de 8mg (aproximadamente 10 μL) por célula

10 2. Métodos

Absorción dérmica in vitro:

Principio

15 La absorción transdérmica in vitro se estudia cuantitativamente en biopsias, cortadas con dermatomo, abdominales humanas colocadas en una célula de difusión estática (célula de Franz), la cual permite poner en contacto la dermis con un líquido de supervivencia (fluido receptor) en el cual se va a dosificar la absorción a través de la piel.

Célula

Una biopsia dérmica se mantiene horizontalmente entre dos partes de la célula, delimitando de esta manera dos compartimientos:

20 - un compartimiento epidérmico está comprendido por un cilindro de vidrio que tiene un área precisamente definidas de 1.77 cm^2 , colocado en el lado superior de la piel;

- el otro, dérmico, se aplica a la cara inferior del tegumento, comprende un reservorio de volumen fijo que lleva un puerto de recolección lateral.

Los dos elementos se ensamblan por medio de una pinza.

25 El compartimiento inferior (dérmico) se llena con un líquido de supervivencia compuesto por una solución de cloruro de sodio a 9 g/L, suplementada con albúmina de suero bovino a 15 g/L. En cada punto del tiempo, el líquido de supervivencia se muestrea enteramente por el puerto de recolección lateral y se reemplaza con líquido fresco.

La temperatura de la parte inferior de la célula se estabiliza a 37 °C. La homogeneidad de la temperatura y el contenido en el fluido receptor se mantiene mediante agitación (agitador magnético).

30 La parte superior (compartimiento epidérmico) está abierta hacia el exterior, exponiendo de esta manera la superficie epidérmica al aire en el laboratorio.

Preparación de biopsias dérmicas de piel dermatomizada abdominal humana:

35 Estas son muestras de piel ventral humana proveniente de cirugía plástica de donantes blancos. La piel se mantiene a -20°C antes de usar. Se retira la grasa sub-dérmica adherente con un bisturí, y la piel se lleva a un espesor de aproximadamente 0.5 mm con un dermatomo. Para cada ensaya, las diversas muestras de piel se distribuyen igualmente entre los lotes.

Protocolo general

40 Las células de Franz se instalan usualmente el día antes de cargar la formulación que va a estudiarse. El compartimiento epidérmico se pone en contacto con la atmósfera en el laboratorio, la temperatura del compartimiento dérmico se estabiliza en un termostato a 37°C y la piel se pone en contacto con suero fisiológico albuminado durante aproximadamente 17 horas. En estas condiciones, la piel se hidrata en alto grado.

10 μL de solución (aproximadamente 8 μL , aproximadamente 8 μCi) se aplican con una micropipeta sobre la totalidad de la superficie de la epidermis delimitada por el cilindro de vidrio. El muestreo del líquido contenido en el compartimiento dérmico se lleva a cabo por medio del puerto de recolección lateral en puntos de tiempo 2h, 4h, 6h,

8h, y 24h. Para cada punto de tiempo, el líquido de supervivencia se muestrea enteramente y se reemplaza por líquido fresco.

Al final del ensayo, la superficie dérmica tratada es lavada con 200 µL de diversos solventes de acuerdo con el siguiente protocolo:

- 5 - 1er lavado: Cetavlon ®/agua (1/9, v/v);
- 2do lavado: agua;
- 3er lavado: Cetavlon ®/agua (1/9, v/v);
- 4° lavado: lavado;
- 5° lavado: agua.

10 El área de aplicación se limpia luego con una punta Q-tip®.

La epidermis y la dermis se separan luego mecánicamente con un bisturí y se digiere respectivamente en 1mL y 3mL de Soluene® (Packard).

Mediciones de radioactividad

La detección se lleva a cabo mediante centelleo de líquidos usando un contador de partículas Packard-tricarb 4530.

15 Preparación de muestras radioactivas:

El líquido de supervivencia muestreado desde el compartimiento inferior de las células de difusión se incorpora directamente a 15mL de cóctel de centelleo de líquidos (Picofluor 40R, Packard) y se dosifica para medición de radioactividad.

20 Los líquidos de las lavadas y Q-tips® se introducen en un vial que contiene aproximadamente 30mL 95° de etanol y se pesan con exactitud. Después de incubar por una noche a 4 °C, la radioactividad de una alícuota pesada con exactitud de esta disolución se determina siguiendo el mismo procedimiento que se usa para los líquidos de supervivencia.

25 La epidermis y la dermis tienen que disolverse primero en bases orgánicas fuertes. Se disuelven al contacto por 24 horas a 37 °C con Soluene 350® Packard (1mL por 100 mg de tejido) al cual se adicionan 15mL de cóctel de centelleo de líquidos (Hionic Fluor 30®, Packard) y luego se dosifican.

Mediciones de radioactividad:

La tasa de dosificación se corrige en cuanto concierne a la neutralización mediante el método de la calibración externa a fin de obtener desintegraciones por minuto (dpm) que se contabilizan para la actividad real de cada muestra. Para cada líquido de centelleo se establece una curva de neutralización específica.

30 Los resultados se expresan en peso o en porcentaje de la sustancia encontrada en las muestras con respecto de la cantidad administrada, determinada a partir de tasas de dosificación de las calibraciones diluidas adecuadamente.

Absorción transdérmica:

La intensidad de absorción transdérmica se evalúa calculando el porcentaje de absorción (%) de la cantidad cargada (Qi) como una función del tiempo:

35
$$\% = (Q_t / Q_i) \times 100$$

donde Qt es la cantidad absorbida en el punto de tiempo t.

El flujo y la cantidad absorbida promedio para cada intervalo de tiempo también se determinan y se expresan respectivamente en ng/cm²/h y en ng.

40 Los resultados promedio corresponden a 6-8 determinaciones experimentales y se asocian con la desviación estándar (Sd).

La comparación de los resultados promedio se realiza mediante análisis de varianza.

3. Resultados

Las concentraciones expresadas como porcentajes se dan en peso de la sustancia por 100 g de la formulación final.

Penetración de testosterona in vitro en células de Franz (valores acumulados)

Valores promedio +/- Sd como una función del tiempo

Fmltn	Valores	Líquido de supervivencia en la célula				
		2h	4h	6h	8h	24h
1 n=6	% tiempo	0.23%	0.42%	0.54%	0.63%	0.97%
	+/-Sd	0.08%	0.12%	0.13%	0.15%	0.24%
	cantidad (ng)	501	902	1184	1378	2113
	+/-Sd	169	254	278	322	518
2 n=8	% tiempo	0.40%	0.77%	1.03%	1.23% [@]	1.98% [@]
	+/-Sd	0.18%	0.29%	0.36%	0.41%	0.59%
	cantidad (ng)	351	666	892	1067	1721
	+/-Sd	159	256	317	360	508
3 n=8	% tiempo	0.35%	0.72%	0.97%	1.17%	1.94% [@]
	+/-Sd	0.21%	0.34%	0.41%	0.47%	0.59%
	cantidad (ng)	313	639	868	1047	1735
	+/-Sd	188	302	370	418	530
4 n=7	% tiempo	0.52%	0.94% [@]	1.21% [@]	1.40% [@]	2.17% [*]
	+/-Sd	0.15%	0.27%	0.34%	0.38%	0.58%
	cantidad (ng)	462	834	1071	1243	1927
	+/-Sd	133	237	301	341	514
5 n=7	% tiempo	0.56%	1.04% [@]	1.33% [@]	1.53% [@]	2.47% [*]
	+/-Sd	0.49%	0.71%	0.78%	0.81%	0.99%
	cantidad (ng)	484	899	1153	1324	2138
	+/-Sd	424	615	673	707	861

@: diferente de la referencia (análisis de variancia, prueba de Fisher significativa con p<5%)
 *: diferente de la referencia (anova; prueba F de Scheffe y Fisher , significativa con p<5%)

5

Cantidades recuperadas (valores acumulados)

Fmltn	Valores	Cantidades a 24h					
		E	D	E+D	C+D	W	T
1 n=6	%	36.35%	0.98%	37.33%	1.95%	47.03%	85.33%
	+/-Sd	8.15%	0.55%			9.69%	
	cantidad (ng)	79072	2131	81203	4244	102306	185622
	+/-Sd	18516	1193			21075	
2 n=8	%	44.36% [@]	1.55%	45.91%	3.53%	36.06%	83.95%
	+/-Sd	8.44%	1.42%			5.23%	
	cantidad (ng)	38513	1349	39862	3069	31301	72844
	+/-Sd	7325	1235			4539	
3 n=8	%	40.56%	1.91%	42.47%	3.85%	41.47%	85.88%
	+/-Sd	4.98%	1.02%			6.93%	
	cantidad (ng)	36200	1701	37900	3436	37015	76650
	+/-Sd	4443	916			6189	

Fmltn	Valores	Cantidades a 24h					
		%					
4 n=7	%	44.56%[@]	2.10%	46.66%	4.27%	31.77%	80.60%
	+/-Sd	5.37%	0.65%			4.99%	
	cantidad (ng)	39506	1865	41371	3792	28164	71462
	+/-Sd	4763	577			4419	
5 n=7	%	29.27%[°]	2.97%[*]	32.24%	5.44%	46.58%	81.29%
	+/-Sd	7.35%	1.18%			8.18%	
	cantidad (ng)	25393	2580	27973	4718	40397	70508
	+/-Sd	6374	1022			7096	

E: epidermis, D: dermis, C: célula, W: lavadas, T: total
[@]: diferente de la referencia (análisis de varianza, prueba de Fisher significativo con p<5%)
[°]: diferente de formulación 2, 3 y 4 (anova, prueba de Fisher, p<5%)
^{*}: diferente de la referencia (anova; prueba F de Scheffe y Fisher , significativo con p<5%)

Penetración de testosterona in vitro en células de Franz (valores no acumulados)

Fmltn	Valores	Líquido de supervivencia en la célula				
		0-2h	2-4h	4-6h	6-8h	8-24h
1 n=6	%	0.23%	0.18%	0.13%	0.09%	0.34%
	+/-Sd	0.08%	0.05%	0.04%	0.03%	0.12%
	cantidad (ng)	501	401	281	194	735
	+/-Sd	169	101	91	59	256
	Flujo (ng/cm2/h)	141.60	113.34	79.41	54.88	25.95
	+/-Sd	47.71	28.65	25.78	16.53	9.03
2 n=8	%	0.40%	0.36%[@]	0.26%[@]	0.20%[*]	0.75%[*]
	+/-Sd	0.18%	0.13%	0.09%	0.07%	0.22%
	cantidad (ng)	351	315	226	174	654
	+/-Sd	159	113	82	63	194
	Flujo (ng/cm2/h)	99.14	88.97	63.98	49.24	23.10
	+/-Sd	45.03	31.91	23.13	17.74	6.86
3 n=8	%	0.35%	0.36%[@]	0.26%[@]	0.20%[*]	0.77%[*]
	+/-Sd	0.21%	0.15%	0.09%	0.07%	0.21%
	cantidad (ng)	313	325	229	179	688
	+/-Sd	188	136	84	61	184
	Flujo (ng/cm2/h)	88.45	91.94	64.82	50.68	24.29
	+/-Sd	53.09	38.33	23.86	17.25	6.49
4 n=7	%	052%	0.42%[@]	0.27%[@]	0.19%[@]	0.77%[*]
	+/-Sd	0.15%	0.15%	0.09%	0.06%	0.21%
	cantidad (ng)	462	372	237	172	684
	+/-Sd	133	132	81	50	185
	Flujo (ng/cm2/h)	130.51	105.15	67.00	48.49	24.16
	+/-Sd	37.61	37.22	22.82	14.26	6.53
5 n=7	%	0.56%[@]	0.48%[*]	0.29%[*]	0.20%[@]	0.94%[*]
	+/-Sd	0.49%	0.23%	0.08%	0.05%	0.20%

ES 2 548 723 T3

Fmltn	Valores	Líquido de supervivencia en la célula				
		0-2h	2-4h	4-6h	6-8h	8-24h
	cantidad (ng)	484	415	254	171	814
	+/-Sd	424	198	73	46	177
	Flujo (ng/cm2/h)	136.86	117.14	71.74	48.22	28.53
	+/-Sd	116.80	55.98	20.67	13.04	6.26
@: diferente de la referencia (análisis de varianza, prueba de Fisher significativa con p<5%) *: diferente de la referencia (análisis de varianza, prueba de Fisher y prueba F de Scheffe significativo con p<5%)						

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:
 - 0.5 a 5.0 % (peso/peso) de testosterona,
 - 40.0 a 75.0 % (peso/peso) de al menos un alcohol de C2-C6,
- 5
 - 0.1 a 5.0 % (peso/peso) de al menos un agente gelificante,
 - 0.1 a 5.0 % (peso/peso) de propilenglicol,
 - 0.05 a 5.0 % (peso/peso) de miristato de isopropilo,
 - opcionalmente, agua.
- 10 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho alcohol de C2-C6 se selecciona del grupo que consiste en etanol, propan-1-ol y propan-2-ol, y mezclas de los mismos.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la cual dicho agente gelificante se selecciona del grupo consistente en polímeros a base de ácido acrílico, carboximetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxietilcelulosas, materiales celulósicos y mezclas de los mismos.
- 15 4. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la cual dicho agente gelificante comprende al menos agente gelificante seleccionado del grupo consistente en carbómeros, por ejemplo Carbopol® 980, Carbopol® 934P, Carbopol®1342, Carbopol® 1382, y mezclas de los mismos.
5. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además una base, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en trietanolamina, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, arginina, aminometilpropanol, trometamina, y mezclas de los mismos.
- 20 6. Gel útil para administración transdérmica o transcutánea que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
7. Paquete de dosis, paquete de dosis unitaria o paquete de dosis múltiple que contienen una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un gel de acuerdo con la reivindicación 6.
- 25 8. Dosificador, por ejemplo con bomba de mano, que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un gel de acuerdo con la reivindicación 6.
9. Proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un gel de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende los pasos de:
 - preparar una mezcla que contiene al menos un alcohol de C2-C6, propilenglicol, miristato de isopropilo y testosterona;
- 30
 - opcionalmente adicionar agua, y mezclar;
 - adicionar un agente gelificante a esta mezcla, y mezclar;
 - opcionalmente adicionar una base, y mezclar nuevamente.

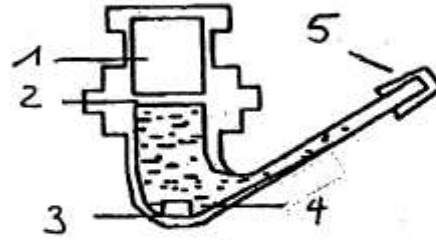


fig. 1

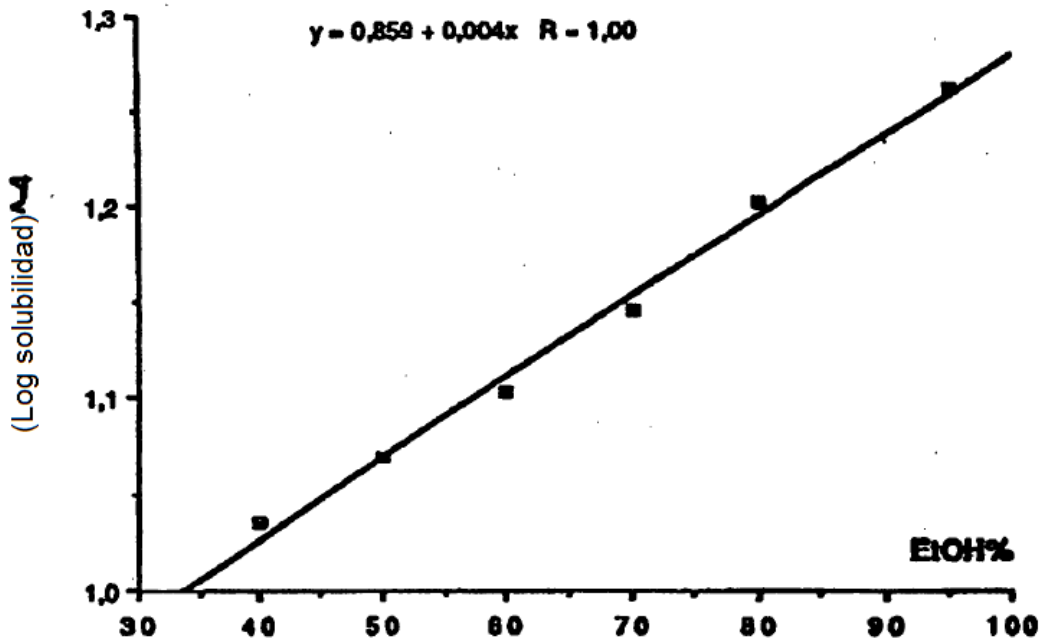
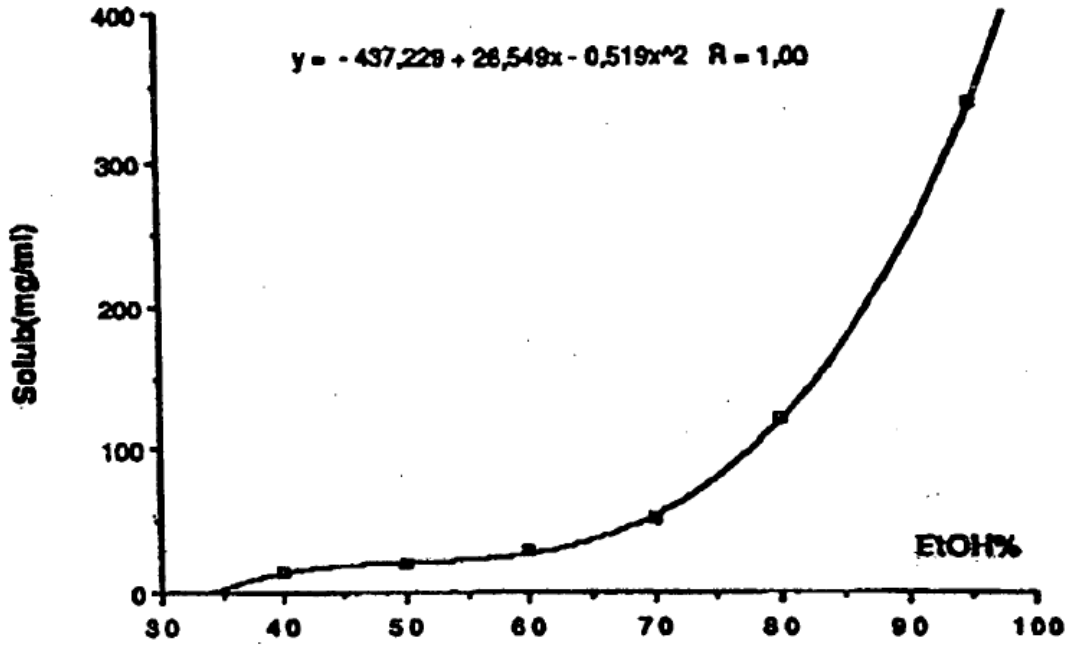


fig 2

