

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 744**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61P 5/26** (2006.01)

**A61K 31/568** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2012 E 16169138 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3072505**

54 Título: **Formulaciones de testosterona**

30 Prioridad:

**26.01.2011 EP 11152210**

**26.01.2011 US 201161436207 P**

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

**12.02.2020**

73 Titular/es:

**FERRING B.V. (100.0%)**

**Polaris Avenue 144**

**2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es:

**GRENIER, ARNAUD y**

**CARRARA, DARIO N.**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 741 744 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

Formulaciones de testosterona

5 **Campo de la invención**

El objeto de la invención está en el campo de formulaciones transdérmicas de testosterona.

10 **Antecedentes de la invención**

La administración sistémica de agentes activos a través de la piel o membrana mucosa es conveniente, indolora, no invasiva y evita problemas asociados con el "efecto de primer paso". Tal administración transdérmica de fármacos típicamente está restringida a fármacos de bajo peso molecular y fármacos con equilibrio lipofílico/hidrofílico específico capaces de penetrar la capa córnea.

15 Los sistemas de administración transdérmica de fármacos permiten la modificación química de las propiedades barrera de la piel para permitir eficaz y efectivamente la penetración de la misma. Las desventajas conocidas de los sistemas de administración transdérmicos son, por ejemplo, la duración de tiempo necesaria para la penetración, pauta posológica frecuente, y el tamaño del volumen de una composición transdérmica necesario para administrar por vía transdérmica una cantidad terapéutica suficiente del principio activo. Debido a, por ejemplo, la necesidad para tal volumen de dosis grande, la composición aplicada por vía transdérmica se mantiene inevitablemente en el área de la piel tratada durante un periodo de tiempo largo, exponiendo de esta manera el principio activo que se va a administrar por vía transdérmica a procesos de degradación y también exponiendo los alrededores cercanos (por ejemplo, ropa, cónyuges, etc.) del sujeto tratado al principio activo.

25 La testosterona es un andrógeno, esteroide anabólico que se secreta principalmente en los testículos de machos y los ovarios de hembras, y en cantidades mucho menores por las glándulas suprarrenales. En hombres, la testosterona desempeña un papel clave en el desarrollo de tejidos reproductivos masculinos tal como los testículos y la próstata, así como fomenta las características sexuales secundarias tal como músculo, masa ósea y crecimiento de pelo aumentados. En mujeres, la testosterona desempeña un papel en el desarrollo del vello púbico y axilar, libido sexual, densidad ósea, tono muscular, y vitalidad. La testosterona es esencial para la salud y el bienestar, así como la prevención de osteoporosis tanto en machos como hembras.

35 Ejemplos de formulaciones transdérmicas de testosterona conocidas para el tratamiento de, por ejemplo, hipogonadismo son FORTESTA® (TOSTRAN®/ TOSTREX®/ ITNOGEN®) (ProStrakan Group plc), un gel de testosterona al 2% que contiene etanol, propanol, propilenglicol, carbómero, trietanolamina, agua purificada, butilhidroxitolueno y ácido oleico, TESTIM® (Auxilium Pharmaceuticals), un gel de testosterona al 1% que contiene pentadecalactona, acrilato, carbómero, glicerina, polietilenglicol (PEG), propilenglicol, etanol, trometamina y agua, y ANDROGEL® (TESTOGEL®) un gel de testosterona al 1% que contiene etanol, miristato de isopropilo, carbómero, hidróxido de sodio y agua.

45 El documento US 7.198.801 y su miembro de familia de patentes el documento WO 2004/080413 divulga formulaciones para la administración transdérmica o transmucosa de principios activos, tal como testosterona, que contienen un alcohol, un polialcohol, y un éter monoalquílico de dietilenglicol. Se describe que las formulaciones divulgadas en el documento US 7.198.801 son sustancialmente inodoras y no irritantes como resultado de la ausencia de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga en las formulaciones.

50 Como cualquier producto de tecnología en todos los tiempos, las últimas formulaciones no están libres de sus propias desventajas y se pueden mejorar adicionalmente. Todavía hay una necesidad para una formulación transdérmica que administre cantidades terapéuticamente eficaces de testosterona de una manera controlada a sujetos en necesidad de ello, tal formulación que tiene alta tolerabilidad de la piel, absorción por la piel eficaz y regulada, que permita dosis diarias que tienen volúmenes menores y por tanto pautas de administración más cortas.

55 **Compendio de la invención**

La presente invención proporciona una formulación transdérmica o transmucosa que comprende:

- el 2% en peso de testosterona, y
- 60 - un sistema potenciador de penetración que comprende: alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, el 20% en peso de propilenglicol, y éter monoalquílico de dietilenglicol,

en donde dicha formulación comprende alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga en una cantidad total menor del 10% en peso.

65

Las formulaciones de la invención proporcionan niveles en plasma controlados de testosterona y además permiten un volumen de administración menor y, por tanto, pautas de administración más cortas de tratamiento. Tales niveles en plasma controlados alcanzados con una formulación de la invención proporcionan administración transdérmica o transmucosa regulada de testosterona a un sujeto en donde los picos plasmáticos de testosterona se reducen o minimizan, evitando de esta manera las desventajas y efectos secundarios de formulaciones conocidas.

En un aspecto la invención proporciona una formulación transdérmica o transmucosa que comprende: el 2% en peso de testosterona, alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, el 20% en peso de propilenglicol, y éter monoalquílico de dietilenglicol, en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga.

En otro aspecto la invención proporciona una formulación transdérmica o transmucosa que comprende: el 2% en peso de testosterona, el 44,0% en peso de etanol, el 20,0% en peso de propilenglicol, y el 5,0% en peso de éter monoalquílico de dietilenglicol, en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga.

En un aspecto adicional la invención proporciona una formulación transdérmica o transmucosa que comprende: el 2% en peso de testosterona, el 44,0% en peso de etanol, el 20,0% en peso de propilenglicol, el 5,0% en peso de éter monoalquílico de dietilenglicol, el 1,20% en peso de carbómero, el 0,35% en peso de trietanolamina, el 0,06% de edetato disódico y agua (c.s.) en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga.

En un aspecto adicional la invención proporciona una formulación transdérmica o transmucosa que consiste en el 2% en peso de testosterona, el 44,0% en peso de etanol, el 20,0% en peso de propilenglicol, el 5,0% en peso de éter monoalquílico de dietilenglicol, el 1,20% en peso de carbómero, el 0,35% en peso de trietanolamina, el 0,06% de edetato disódico y agua (c.s.).

Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a las formulaciones de la presente invención para uso en un método de tratamiento.

Además, la presente invención se refiere a un método para administrar testosterona o un mamífero en necesidad de ello, dicho método comprende administrar por vía transdérmica a una membrana de la piel o mucosa de dicho mamífero una formulación de la invención.

La invención se refiere además a un método de tratar una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida, dicho método comprende administrar por vía transdérmica a una membrana de piel o mucosa de un mamífero una formulación de la invención.

En otro de sus aspectos la invención proporciona un método de tratar una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida en un sujeto masculino, dicho método comprende administrar por vía transdérmica a una membrana de piel o mucosa de un sujeto masculino una formulación que comprende: el 2% en peso de testosterona, alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, el 20,0% en peso de propilenglicol, y éter monoalquílico de dietilenglicol, en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga.

En otro de sus aspectos la invención proporciona un método de tratar una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida en un sujeto masculino, dicho método comprende administrar por vía transdérmica a una membrana de piel o mucosa de un sujeto masculino una formulación que comprende: el 2% en peso de testosterona, alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, el 20,0% en peso de propilenglicol, éter monoalquílico de dietilenglicol, agente gelificante, agente neutralizante, agente quelante, y disolvente, en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga.

En otro de sus aspectos la invención proporciona un método de tratar una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida en un sujeto masculino, dicho método comprende administrar por vía transdérmica a una membrana de piel o mucosa de un sujeto masculino una formulación que comprende el 2% en peso de testosterona, el 44% en peso de etanol, el 20,0% en peso de propilenglicol, el 5% en peso de éter monoalquílico de dietilenglicol, el 1,2% en peso de carbómero, el 0,35% en peso de trietanolamina, el 0,06% de edetato disódico y agua (c.s.) en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga.

En otro de sus aspectos la invención proporciona un método de tratar una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida en un sujeto masculino, dicho método comprende administrar por vía transdérmica a una membrana de piel o mucosa de un sujeto masculino una formulación que consiste en el 2% en peso de testosterona, el 44% en peso de etanol, el 20,0% en peso de propilenglicol, el 5% en peso de éter monoalquílico

de dietilenglicol, el 1,2% en peso de carbómero, el 0,35% en peso de trietanolamina, el 0,06% de edetato disódico y agua.

5 En otro aspecto la invención proporciona una formulación transdérmica o transmucosa de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida.

10 Se mostró que las formulaciones de la invención proporcionan niveles en plasma de testosterona controlados. Las formulaciones de la invención demostraron además favorables volúmenes de administración una vez al día como resultado de lo cual el tiempo de administración se acortó beneficiosamente, la cantidad de testosterona no absorbida dejada en la piel de un sujeto se minimizó, la exposición de los alrededores a testosterona se minimizó y la exposición de la testosterona a procesos de degradación se minimizó. Según esto, se mostró que las formulaciones de la invención administran cantidades terapéuticas de testosterona mediante una pauta posológica conveniente, clínicamente eficaz, fácil de usar y simplificada.

### 15 **Breve descripción de las figuras**

Para entender la invención y para ver cómo se puede llevar a cabo en la práctica, se describirán ahora formas de realización, a modo de ejemplo no limitante solo, con referencia a los dibujos acompañantes, en los que:

20 La **figura 1** muestra un diagrama de flujo de la preparación de una formulación en gel de testosterona de la invención.

Las **figuras 2A-2B** muestran el perfil de penetración acumulada (perfil cinético absoluto, en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , figura 2A) y el flujo de fármaco (en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ , figura 2B) de testosterona (véase el ejemplo 2).

25 Las **figuras 3A-3B** muestran el perfil de penetración acumulada (perfil cinético absoluto, en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , figura 3A) y el flujo de fármaco (en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ , figura 3B) de formulaciones de testosterona en el estudio *in vitro* #1 (véase el ejemplo 3).

30 Las **figuras 4A-4B** muestran el perfil de penetración acumulada (perfil cinético absoluto, en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , figura 4A) y el flujo de fármaco (en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ , figura 4B) de formulaciones de testosterona en el estudio *in vitro* #2 (véase el ejemplo 3).

35 Las **figuras 5A-5B** muestran el perfil de penetración acumulada (perfil cinético absoluto, en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , figura 5A) y el flujo de fármaco (en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ , figura 5B) de formulaciones de testosterona en el estudio *in vitro* #3 (véase el ejemplo 3).

40 Las **figuras 6A-6B** muestran el perfil de penetración acumulada (perfil cinético absoluto, en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , figura 6A) y el flujo de fármaco (en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ , figura 6B) de formulaciones de testosterona en el estudio *in vitro* #4 (véase el ejemplo 3).

45 Las **figuras 7A-7B** muestran el perfil de penetración acumulada (perfil cinético absoluto, en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , figura 7A) y el flujo de fármaco (en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ , figura 7B) de formulaciones de testosterona en el estudio *in vitro* #5 (véase el ejemplo 3).

50 Las **figuras 8A-8B** muestran el perfil de penetración acumulada (perfil cinético absoluto, en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , figura 8A) y el flujo de fármaco (en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ , figura 8B) de formulaciones de testosterona en el estudio *in vitro* #6 (véase el ejemplo 3).

55 La **figura 9** muestra el perfil de penetración acumulada de formulaciones de testosterona probadas (perfil cinético absoluto, en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) en el ejemplo 4.

La **figura 10** muestra el flujo de fármaco (en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ ) de formulaciones de testosterona probadas en el ejemplo 4.

60 La **figura 11** muestra el perfil de penetración acumulada de formulaciones de testosterona probadas (perfil cinético absoluto, en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) en el ejemplo 5.

65 La **figura 12** muestra los niveles en plasma de testosterona *in vivo* de una formulación de testosterona al 2% en peso comparada con una formulación de testosterona al 1% en peso durante un periodo de 24 horas después de la última dosis (día 7) de cada formulación en un periodo de tratamiento (véase el ejemplo 6).

La **figura 13** es una demostración de la cantidad de volumen de una formulación de testosterona al 2% en peso comparada con una formulación de testosterona al 1% en peso que tienen niveles en plasma de testosterona similares (izquierda: 5,4 gramos de gel de testosterona al 1%, juzgado terapéuticamente equivalente a 10 gramos de ANDROGEL; derecha: 3,7 gramos de un gel de testosterona al 2%, también juzgado terapéuticamente equivalente a 10 gramos de ANDROGEL) (véase el ejemplo 7).

**Descripción detallada de formas de realización**

En uno de sus aspectos, la invención proporciona una formulación transdérmica o transmucosa que comprende el 2% en peso de testosterona y un sistema potenciador de penetración que comprende alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, el 20% en peso de propilenglicol y éter monoalquílico de dietilenglicol, en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga y ésteres grasos de cadena larga.

Se debe advertir que la selección de los tipos y cantidades de los componentes presentes en una formulación de la invención, diferentes de testosterona, se basó en varios factores incluyendo, entre otros: potencial para penetración en la piel de testosterona de una formulación de la invención, facilidad de fabricación, compatibilidad entre los varios componentes de una formulación de la invención, y estabilidad de una formulación de la invención. Se debe advertir además que los componentes del sistema potenciador de penetración como se define en el presente documento están presentes en una cantidad suficiente para proporcionar aumento de penetración de testosterona a través de superficies dérmicas o mucosas.

A menos que expresamente se especifique de otra manera, el término “comprender” se usa en el contexto de la presente solicitud para indicar que miembros adicionales pueden estar opcionalmente presentes además de los miembros explícitamente mencionados. Sin embargo, se contempla como una forma de realización específica de la presente invención que el término “comprender” abarque la posibilidad de que no haya más miembros adicionales presentes. En otras palabras, para el fin de esta forma de realización, se debe entender que “comprender” tiene el significado de “consistir en”.

La siguiente descripción detallada divulga variantes específicas y/o preferidas de las características individuales de la invención. La presente invención también contempla como formas de realización particularmente preferidas esas formas de realización que se generan combinando dos o más de las variantes específicas y/o preferidas descritas para dos o más de las características de la presente invención.

A menos que se especifique expresamente de otra manera, todas las indicaciones de cantidades relativas en la presente solicitud se hacen en una base peso/peso. Se pretende que las indicaciones de cantidades relativas de un componente caracterizado por un término genérico se refieran a la cantidad total de todas las variantes o miembros específicos cubiertos por dicho término genérico. Si un cierto componente definido por un término genérico se especifica que está presente en una cierta cantidad relativa, y si este componente se caracteriza además que es una variante o miembro específico cubierto por el término genérico, se pretende que ninguna otra variante o miembro cubierto por el término genérico estén presentes adicionalmente de modo que la cantidad relativa de componentes cubiertos por el término genérico supera la cantidad relativa especificada, más preferiblemente, en tal caso, ninguna otra variante o miembro cubiertos por el término genérico está presente en absoluto.

Cuando se hace referencia a una formulación que comprende “el 2% en peso de testosterona”, se debe entender que tal formulación permite una variación aceptable en el % en peso de testosterona. En el contexto de esta invención, una variación farmacéuticamente aceptable varía del 1,9% en peso de testosterona al 2,1% en peso de testosterona.

Se debe entender que los términos “*formulación transdérmica*” o “*formulación transmucosa*” abarcan una formulación de la invención capaz de administrar testosterona a un mamífero administrada con dicha formulación, penetrando la testosterona a través de la piel o tejido (o membrana) mucoso, dicha formulación se aplica por vía tópica y entra en el torrente sanguíneo de dicho mamífero.

“*Administración transdérmica*” como se usa en el presente documento se debe entender que abarca administración transdérmica, percutánea y transmucosa, es decir, administración por paso/penetración de un fármaco a través de la piel o tejido mucoso en el torrente sanguíneo.

El término “*piel*” o “*tejido de piel*” o “*membrana de piel*” como se usan en el presente documento de forma intercambiable se debe entender que abarca cualquier membrana dérmica (incluyendo cualquier capa de la epidermis o dermis de una membrana de piel), incluyendo cualquier membrana cutánea pilosa o glabra.

El término “*mucosa*” o “*tejido mucoso*” o “*membrana mucosa*” como se usan en el presente documento de forma intercambiable se debe entender que abarca cualquier membrana o superficie anatómica húmeda en un mamífero que se puede penetrar sin tragar tal como superficies bucal, yugal, auricular, vaginal, rectal, nasal u oftálmica.

El término “*tópico*” o “*por vía tópica*” se usa en el presente documento refiriéndose al contacto directo de una formulación de la invención, con un área de superficie en un mamífero incluyendo cualquier parte de una membrana de la piel o membrana mucosa.

El término “*mamífero*” como se usa en el presente documento se debe entender que abarca cualquier mamífero. En una forma de realización, el mamífero es un mamífero humano. En otra forma de realización, el mamífero es un hombre. En aún otra forma de realización, el mamífero es una mujer.

Cuando se hace referencia a testosterona, se debe entender que se refiere a la hormona esteroidea andrógena 17- $\beta$ -hidroxiandrosteno-*n* también llamada (8R,9S,10R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-10,13-dimetil-1,2,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-3-ona (Número de registro CAS 58-22-0).

5 Los ejemplos de otros andrógenos que se pueden usar en una formulación transdérmica o transmucosa de la invención incluyen, pero no están limitados a, cualquier éster de testosterona (tal como ésteres enantato, propionato, cipionato, fenilacetato, acetato, isobutirato, buciato, heptanoato, decanoato, undecanoato, caprato e isocaprato de testosterona), 4-dihidrotosterona, y cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de testosterona tal como, por ejemplo, metiltestosterona, testolactona, oximetolona y fluoximesterona. Estos andrógenos se pueden usar  
10 individualmente o en combinaciones de dos o más de los mismos.

Como se ha indicado anteriormente en el presente documento, una formulación de la invención está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga. Tal omisión de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga  
15 proporciona una formulación que no tiene un olor desagradable, irritación y/o textura grasa causada por formulaciones que incluyen uno o más de tales compuestos, lo que resulta en una mayor conformidad del paciente.

“Alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga” como se usa en el presente documento se debe entender que abarca alcoholes grasos y ácidos grasos que tienen un cuerpo carbonado ramificado o lineal que tiene 8 o más átomos de carbono, y ésteres de los mismos, es decir, ésteres grasos que tienen una fracción ácida ramificada o lineal que tiene 8 o más átomos de carbono o que tienen una fracción alcohol ramificada o lineal que tiene 8 o más átomos de carbono.

“Sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga” como se usa en el presente documento se debe entender que significa que comprende alcoholes grasos, ácidos grasos y/o ésteres grasos en una cantidad total de menos de aproximadamente el 0,1% en peso.

Por tanto, la invención proporciona una formulación transdérmica o transmucosa que comprende el 2% en peso de testosterona, alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, el 20% en peso de propilenglicol y éter monoalquílico de dietilenglicol, en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga.

En una forma de realización una formulación transdérmica o transmucosa de la invención comprende además al menos un agente gelificante, un agente neutralizante, un agente quelante y un disolvente o cualquier combinación de los mismos.

Por ejemplo, en una forma de realización una formulación transdérmica o transmucosa de la invención comprende el 2% en peso de testosterona, alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, el 20% en peso de propilenglicol, éter monoalquílico de dietilenglicol y agente gelificante. En otra forma de realización una formulación transdérmica o transmucosa de la invención comprende el 2% en peso de testosterona, alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, el 20% en peso de propilenglicol, éter monoalquílico de dietilenglicol, agente gelificante y agente neutralizante. En una forma de realización adicional, una formulación transdérmica o transmucosa de la invención comprende el 2% en peso de testosterona, alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, el 20% en peso de propilenglicol, éter monoalquílico de dietilenglicol, agente gelificante, agente neutralizante y agente quelante. En aún otra forma de realización, una formulación transdérmica o transmucosa de la invención comprende el 2% en peso de testosterona, alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, el 20% en peso de propilenglicol, éter monoalquílico de dietilenglicol, agente gelificante, agente neutralizante, agente quelante y disolvente.

Se prevé que una formulación de la invención comprenda alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub> en una cantidad entre aproximadamente 5-50% en peso (por ejemplo, aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50% en peso), el 20% en peso de propilenglicol, éter monoalquílico de dietilenglicol en una cantidad de entre aproximadamente el 0,2-25% en peso (por ejemplo, aproximadamente el 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 15, 20, 25% en peso), agente gelificante en una cantidad entre aproximadamente el 0,05-4% en peso (por ejemplo, aproximadamente el 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4% en peso), agente neutralizante en una cantidad entre aproximadamente el 0,05-1% en peso (por ejemplo, aproximadamente el 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1% en peso) y agente quelante en una cantidad entre aproximadamente el 0,001-5,0% en peso (por ejemplo, aproximadamente el 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4, 4,5, 5,0% en peso).

Un “sistema potenciador de penetración” como se usa en el presente documento se debe entender que comprende alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, polialcohol y éter monoalquílico de dietilenglicol, que juntos aumentan cualitativa y/o cuantitativamente la absorción y/o penetración de testosterona de una formulación de la invención a través de una membrana de piel o mucosa de un mamífero al que se administra dicha formulación (comparado con la administración transdérmica de testosterona sin dicho sistema potenciador de penetración).

65

El término “*alcanol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>*” como se usa en el presente documento se debe entender que abarca uno o más alcanos de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub> sustituidos con un grupo hidroxilo (-OH).

5 En una forma de realización, un alcanol utilizado por una formulación de la invención es uno o más seleccionados del grupo que consiste en etanol, isopropanol y n-propanol. En otra forma de realización dicho alcanol es etanol. En una forma de realización adicional, dicho alcanol es etanol presente en una cantidad de aproximadamente el 44,0% en peso en una formulación de la invención.

10 En algunas formas de realización también se utiliza un alcanol por una formulación de la invención (tal como, por ejemplo, etanol) como el disolvente principal para la testosterona en una formulación de la invención. La cantidad del alcanol debe ser suficiente para al menos solubilizar totalmente la testosterona. Además, se sabe que los alcanoles, tal como etanol, son potenciadores de penetración en la piel eficaces que actúan extrayendo lípidos polares de la capa córnea y, consecuentemente, aumentan el reparto para numerosos fármacos. Sin embargo, como se demuestra en el presente documento posteriormente (véase el ejemplo 1), los inventores de la presente invención encontraron que, para potenciar la penetración de una formulación de la invención, dicho alcanol (por ejemplo, etanol) puede estar presente en una formulación de la invención en cantidades de hasta el 50% en peso, y en una forma de realización particular en una cantidad de hasta el 44% en peso.

20 En algunas formas de realización, una formulación de la invención comprende alcanol en una mezcla hidroalcohólica con agua.

En el contexto de la presente invención, el término “*polialcohol*” como se usa en el presente documento se debe entender que abarca uno o más de un alcano de C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> o un alqueno de C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> sustituido con dos o más grupos hidroxilo.

25 El término “*éter monoalquílico de dietilenglicol*” como se usa en el presente documento se debe entender que abarca uno o más dietilenglicoles sustituidos con un éter alquílico de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

30 En una forma de realización, el éter monoalquílico de dietilenglicol comprendido en una formulación de la invención es uno o ambos de éter monoetilíco de dietilenglicol (DGME) y éter monometílico de dietilenglicol. En otra forma de realización, una formulación de la invención comprende éter monoetilíco de dietilenglicol. En aún otra forma de realización, una formulación de la invención comprende éter monoetilíco de dietilenglicol en una cantidad de aproximadamente el 5,0% en peso.

35 El término “*agente gelificante*” como se usa en el presente documento se debe entender que abarca cualquier agente capaz de alterar la viscosidad de una formulación. Un agente gelificante usado en una formulación de la invención puede ser uno o más seleccionados del grupo que incluye: carbómero, ácido carboxietileno o poliacrílico tal como carbómero o carbopol 980NF (CARBOPOL™ 980 NF) o 940 NF, 981 o 941 NF, 1382 o 1342 NF, 5984 o 934 NF, ETD 2020, 2050, 934P NF, 971P NF, 974P NF, Ultrez 10 NF, Pemulen TR-1 NF o TR-2 NF y Noveon AA-1 USP, derivados de celulosa tal como etilcelulosa (EC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilhidroxietilcelulosa (EHEC), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) (diferentes grados Klucel), hidroxietilcelulosa (HEC) (grados Natrosol), HPMCP 55, y grados Methocel, gomas naturales tal como gomas arábica, xantana, guar, y alginatos, derivados de polivinilpirrolidona tal como grados Kollidon, copolímeros polioxietileno-polioxipropileno tal como grados Lutrol F 68 y 127, quitosano, alcoholes polivinílicos, pectinas, y grados veegum. Se puede incluir una amina terciaria, tal como trietanolamina o trolamina, para espesar y neutralizar el sistema.

50 En una forma de realización, el agente gelificante comprendido en una formulación de la invención es un carbómero. Carbómero se refiere a una clase de homopolímeros de ácido acrílico con un alto peso molecular, que están entrecruzados con cualquiera de varios éteres alílicos de polialcoholes. Los ejemplos no limitantes de carbómeros son carbómero 940, carbómero 973, carbómero 980NF y carbómero C981 NF (en donde la cifra indica el peso molecular medio de las cadenas de polímero). En una forma de realización particular, el agente gelificante comprendido en una formulación de la invención es carbómero C980NF. En aún otra forma de realización, el agente gelificante comprendido en una formulación de la invención es carbómero C980NF en una cantidad del 1,20% en peso.

55 El término “*agente neutralizante*” como se usa en el presente documento se debe entender que abarca uno o más agentes capaces de neutralizar un componente ácido o básico de una formulación de la invención para alcanzar una formulación estable y homogénea. Los ejemplos no limitantes de un agente neutralizante incluyen: dietilamina, diisopropilamina, una amina terciaria tal como trietanolamina o trometamina, tetrahidroxipropiletildiamina, y álcalis tal como soluciones de KOH o NaOH. Por ejemplo, la neutralización de geles hidroalcohólicos que contienen polímero carbómero se puede lograr usando diferentes bases. La sal del polímero carbómero debe ser hinchable en el sistema disolvente, de otra manera precipitará y no se producirá efecto espesante. Se puede usar trietanolamina en geles hidroalcohólicos con hasta el 50% de alcohol.

65 En una forma de realización, un agente neutralizante comprendido en una formulación de la invención es trietanolamina (también llamada trolamina intercambiamente). En otra forma de realización, un agente neutralizante comprendido en la formulación de la invención es trietanolamina en una cantidad de aproximadamente el 0,35% en

peso. Esta concentración de trietanolamina (0,35% en peso) en una formulación de la invención proporciona un nivel de pH de entre aproximadamente 5,6 hasta aproximadamente 6,8.

5 El término “*agente quelante*” como se usa en el presente documento se debe entender que abarca uno o más agentes que forman complejos y segregan vestigios residuales de cationes multivalentes libres susceptibles de causar la degradación física de la matriz del gel (causando de esta manera pérdida de viscosidad y degradación de la formulación). Los agentes quelantes proporcionan estabilidad física mejorada y solidez a una formulación de la invención.

10 En una forma de realización, un agente quelante comprendido en una formulación de la invención es edetato disódico. En formas de realización adicionales, un agente quelante comprendido en una formulación de la invención es edetato disódico en una cantidad de aproximadamente el 0,06% en peso.

15 Como se usa en el presente documento el término “*disolvente*” puede abarcar cualquier tipo de disolvente adecuado para uso en una formulación transdérmica o transmucosa de la invención, y puede ser el mismo o diferente que cualquier otro componente de una formulación de la invención, como se ha detallado en el presente documento anteriormente.

20 En una forma de realización, un disolvente comprendido en una formulación de la invención es agua.

La invención proporciona además una formulación transdérmica o transmucosa comprende: el 2% en peso de testosterona, el 44,0% en peso de etanol, el 20,0% en peso de propilenglicol, y el 5,0% en peso de éter monoetílico de dietilenglicol, en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga.

25 El objeto de la invención específicamente proporciona una formulación transdérmica o transmucosa que comprende: el 2% en peso de testosterona, el 44,0% en peso de etanol, el 20,0% en peso de propilenglicol, el 5,0% en peso de éter monoetílico de dietilenglicol, el 1,20% en peso de carbómero, el 0,35% en peso de trietanolamina, el 0,06% de edetato disódico y agua (c.s.) en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga.

30 El objeto de la invención proporciona además una formulación transdérmica o transmucosa que consiste en el 2% en peso de testosterona, el 44,0% en peso de etanol, el 20,0% en peso de propilenglicol, el 5,0% en peso de éter monoetílico de dietilenglicol, el 1,20% en peso de carbómero, el 0,35% en peso de trietanolamina, el 0,06% de edetato disódico y agua (c.s.).

35 En una forma de realización específica, el carbómero es carbómero C980 NF. En otra forma de realización específica el carbómero C980NF está presente en una cantidad del 1,20% en peso en una formulación de la invención.

40 Por tanto, la invención objeto proporciona un sistema potenciador de penetración transdérmico avanzado, que comprende una combinación de disolvente volátil (por ejemplo, etanol) y codisolventes no volátiles (por ejemplo, propilenglicol y, por ejemplo, éter monoetílico de dietilenglicol), embebidos en una matriz de gel acuosa de polímero acrílico.

45 En algunas formas de realización una formulación de la invención comprende además al menos uno de un agente taponante, agente hidratante, humectante, tensioactivo, antioxidante, emoliente, o tampón.

50 En algunas formas de realización, una formulación de la invención está en forma de un gel, loción, crema, spray, aerosol, pomada, emulsión, suspensión, sistema liposómico, laca, parche, venda, comprimido yugal, oblea, comprimido sublingual, supositorio, forma farmacéutica vaginal o vendaje oclusivo. En una forma de realización particular, la formulación es un gel.

55 En otras formas de realización, una formulación de la invención está en la forma de al menos uno de los siguientes: una formulación transparente (invisible), una formulación lavable con agua, una formulación fría al tacto, una formulación de secado rápido, una formulación extendible y una formulación no grasa.

En algunas formas de realización dicha formulación está en la forma de un gel. En otras formas de realización, dicha formulación está en la forma de un gel invisible transparente.

60 En algunas formas de realización, una formulación de la presente invención se aplica directamente a la piel mediante, por ejemplo, un gel, una pomada, o una crema, o indirectamente mediante un parche, venda u otro vendaje oclusivo.

65 Una formulación transdérmica de la invención se puede aplicar por vía tópica a cualquier parte del cuerpo, tal como el pecho, muslo, abdomen, hombro, brazo, torso superior, espalda, cuello, pies, manos, axila, o escroto. En una forma de realización, una formulación de la invención se aplica al abdomen. En otra forma de realización, una formulación de la invención se aplica al abdomen una vez al día. En otra forma de realización, una formulación de la invención se

aplica a la parte superior del brazo. En otra forma de realización, una formulación de la invención se aplica al brazo una vez al día.

5 En una forma de realización, una formulación en forma de un gel se aplica a un área de la piel desde aproximadamente 100 cm<sup>2</sup> hasta aproximadamente 1500 cm<sup>2</sup>, de modo que la testosterona se aplica, por ejemplo, a aproximadamente 50 microgramos por centímetro cuadrado de piel. La aplicación puede ser alternar áreas del cuerpo según se alternan las aplicaciones. Esto puede ser ventajoso en aliviar cualquier sensibilidad de la piel a la exposición repetida a componentes de la formulación.

10 Una formulación de la invención se puede aplicar una vez al día, o múltiples veces al día dependiendo del estado del paciente.

15 En algunas formas de realización, una formulación de la invención se adapta para la administración transdérmica o transmucosa según un programa (pauta posológica) que tiene una periodicidad seleccionada desde una a cinco veces de dosificación diaria, dosificación una vez a la semana o dosificación bisemanal.

20 En algunas formas de realización, dicha formulación se adapta para la administración transdérmica o transmucosa una vez al día. En otras formas de realización, dicha formulación se adapta para una administración transdérmica o transmucosa una vez al día al abdomen (o una parte del mismo) de un mamífero en necesidad de ello. En aún otras formas de realización, dicha formulación se adapta para una administración transdérmica o transmucosa una vez al día al brazo (o una parte del mismo) de un mamífero en necesidad de ello.

25 La presente invención proporciona además un método para administrar testosterona a un mamífero en necesidad de ello que comprende administrar por vía transdérmica a una membrana de la piel o mucosa de un mamífero una formulación de la invención. Se prevé que la administración sea para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la producción de testosterona endógena reducida.

30 En otro aspecto la invención proporciona un método de tratar una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida, dicho método comprende administrar por vía transdérmica a una membrana de la piel o mucosa de un mamífero una formulación de la invención.

35 En otro de sus aspectos la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida en un sujeto masculino, dicho método comprende administrar por vía transdérmica a una membrana de piel o mucosa de un sujeto masculino, una formulación que comprende: el 2% en peso de testosterona, alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, el 20,0% en peso de propilenglicol, y éter monoalquílico de dietilenglicol, en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga.

40 En un aspecto adicional la invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida en un sujeto masculino, dicho método comprende administrar por vía transdérmica a una membrana de piel o mucosa de un sujeto masculino una formulación que comprende: el 2% en peso de testosterona, alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, el 20,0% en peso de propilenglicol, éter monoalquílico de dietilenglicol, agente gelificante, agente neutralizante, agente quelante y disolvente, en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga.

45 En una forma de realización específica, la invención proporciona un método de tratar una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida en un sujeto masculino, dicho método comprende administrar por vía transdérmica a una membrana de piel o mucosa de un sujeto masculino una formulación que comprende el 2% en peso de testosterona, el 44% en peso de etanol, el 20,0% en peso de propilenglicol, el 5% en peso de éter monoalquílico de dietilenglicol, el 1,2% en peso de carbómero, el 0,35% en peso de trietanolamina, el 0,06% de edetato disódico y agua (c.s.) en donde dicha formulación está sustancialmente libre de alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga.

50 En una forma de realización específica, la invención proporciona un método de tratar una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida en un sujeto masculino, dicho método comprende administrar por vía transdérmica a una membrana de piel o mucosa de un sujeto masculino una formulación que consiste en el 2% en peso de testosterona, el 44% en peso de etanol, el 20,0% en peso de propilenglicol, el 5% en peso de éter monoalquílico de dietilenglicol, el 1,2% en peso de carbómero, el 0,35% en peso de trietanolamina, el 0,06% de edetato disódico y agua (c.s.).

55 En otro aspecto, la invención proporciona la formulación transdérmica o transmucosa de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida.

60 En el contexto de la invención "enfermedades y trastornos asociados con la producción de testosterona endógena reducida" se debe entender que abarca cualquier enfermedad o trastorno que está directa o indirectamente

relacionado con un estado de un sujeto mamífero en donde la producción endógena de testosterona está reducida o sustancialmente no existente o terminada.

5 En una forma de realización de la invención, enfermedades y trastornos asociados con una producción de testosterona endógena reducida se refiere a trastornos hormonales tal como, por ejemplo, hipogonadismo, trastorno sexual femenino, trastorno sexual hipoactivo, e insuficiencia suprarrenal.

10 En algunas formas de realización, la administración de una formulación de la invención disminuye la frecuencia de al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida que se trata tal como sofocos, sudores nocturnos, libido disminuida, osteoporosis, etcétera.

15 Para hombres, las enfermedades y trastornos asociados con una producción de testosterona endógena reducida pueden llevar a concentraciones de testosterona en suero de menos de una concentración seleccionada de 500 ng/dl, 300 ng/dl, 100 ng/dl, 50 ng/dl y 10 ng/dl. Tales afecciones incluyen, pero no están limitadas a hipogonadismo primario (insuficiencia testicular primaria) e hipogonadismo secundario.

20 Las causas principales del hipogonadismo primario incluyen: anomalía en los testículos, síndrome de Klinefelter, una anomalía congénita de los cromosomas sexuales X e Y, criptorquidia, hemocromatosis, niveles altos de hierro en la sangre, lesión a los testículos, cirugía de hernia anterior, tratamiento de cáncer y envejecimiento normal.

25 Las causas principales del tipo secundario de hipogonadismo masculino incluyen: defectos en la hipófisis conectada al cerebro que controla la producción de hormonas, función testicular alterada (algunas veces causada por defectos en los mensajes químicos desde la hipófisis a los testículos), enfermedades inflamatorias, y el uso de ciertos fármacos (tal como, por ejemplo, fármacos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y enfermedad de reflujo gastroesofágico) y envejecimiento.

30 “Enfermedades y trastornos asociados con la producción de testosterona endógena reducida” adicionales son deficiencia en testosterona, infertilidad, impotencia, deseo sexual disminuido, fatiga, pérdida de energía, depresión del ánimo, regresión de las características sexuales secundarias, debilidad muscular y osteoporosis.

En una forma de realización, dicha enfermedad o trastorno asociado con la producción reducida de testosterona endógena es hipogonadismo.

35 En algunas formas de realización, una formulación de la invención se administra a un mamífero macho para proporcionar a dicho mamífero una dosis terapéuticamente eficaz de testosterona de aproximadamente 50 mg/día, proporcionando de esta manera a un sujeto masculino una concentración en suero libre de testosterona que varía desde al menos aproximadamente 300 hasta aproximadamente 1000 ng/dl.

40 Además de lo anterior, una formulación de la invención se puede, en algunas formas de realización, administrar a una hembra en necesidad de ello.

45 En algunas formas de realización, una mujer sometida a tratamiento con una formulación de la invención puede estar en edad de procrear o ser mayor, en la que la producción de andrógenos se ha interrumpido bien por la menopausia natural, procedimientos quirúrgicos, radiación, ablación o extirpación ovárica química, o insuficiencia ovárica prematura. Además, una disminución en la testosterona endógena en sujetos femeninos se puede atribuir a afecciones que suprimen la secreción de andrógenos suprarrenales (es decir, estrés agudo, anorexia nerviosa, síndrome de Cushing, e insuficiencia hipofisaria renal), afecciones que pueden disminuir la secreción de andrógenos ovárica (es decir, insuficiencia ovárica y el uso de dosis farmacológicas de glucocorticoides), y enfermedad crónica tal como enfermedades de atrofia muscular como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

50 Además, los niveles reducidos de testosterona en sujetos femeninos pueden producir disfunción sexual femenina (DSF) resultante en síntomas clínicos tal como falta de impulso sexual, excitación o placer, baja energía, sensación reducida de bienestar y osteoporosis. Por tanto, algunos de los resultados de usar una formulación de la invención para tratar la DSF en sujetos femeninos pueden incluir uno o más de los siguientes: energía aumentada, sensación aumentada de bienestar, pérdida disminuida de calcio de los huesos, y actividad y deseo sexual aumentados.

55 En mujeres premenopáusicas, las concentraciones de testosterona en plasma totales generalmente varían de 15-65 ng/dl (la testosterona libre en mujeres premenopáusicas es aproximadamente de 1,5 a 7 pg/ml) y fluctúan durante el ciclo menstrual, con picos de concentración de andrógeno correspondientes a esos de estrógenos en plasma en las fases preovulatoria y luteínica del ciclo. En los años que llevan a la transición posmenopáusica, los niveles de andrógenos circulantes empiezan a disminuir como resultado de las reducciones relacionadas con la edad tanto de la secreción ovárica como suprarrenal. Hay artículos en estudios que los niveles de testosterona en plasma medios de 24 horas en mujeres premenopáusicas normales en la cuarentena son la mitad que los de las mujeres al inicio de la veintena. Sin embargo, se ha aceptado generalmente que las mujeres con deficiencia en andrógenos tienen niveles de testosterona en plasma totales de menos de 25 ng/dl (menos de 50 años de edad) o menos de 20 ng/dl (mayor

que o igual a 50 años de edad) mientras que las mujeres ovariectomizadas pueden tener niveles de testosterona en plasma totales de menos de 10 ng/dl.

5 En algunas formas de realización una formulación de la invención se administra a una mujer para proporcionarle una dosis terapéuticamente eficaz diaria de testosterona de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg. En algunas formas de realización una formulación de la invención proporciona a una mujer una concentración en suero total de testosterona desde al menos aproximadamente 15 hasta aproximadamente 55 ng/dl, o una concentración en suero libre de testosterona desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 7 pg/ml.

10 En algunas formas de realización de un método de la invención, una formulación de la invención se administra en combinación con otro tratamiento, tal como, pero no limitado a, terapia de reemplazo de estrógenos (TRE), o cualquier otro fármaco o tratamiento no médico. Tal administración de otras terapias se puede administrar antes de la administración de una formulación de la invención, posterior a la administración de una formulación de la invención o simultánea con la administración de una formulación de la invención, o cualquier otro tratamiento recetado por un profesional sanitario.

15 En un aspecto adicional la invención proporciona un kit que comprende al menos un envase que comprende una formulación de la invención, e instrucciones para el uso del mismo.

20 En algunas formas de realización, un kit de la invención comprende un envase que se adapta para suministrar una cantidad medida predeterminada de dicha formulación.

### Ejemplos

25 La invención se describe además en los siguientes ejemplos, que no se pretende en modo alguno que limiten el ámbito de las invenciones como se reivindican.

#### Ejemplo 1: Preparación de formulaciones en gel de testosterona al 1% en peso y al 2% en peso

30 Se prepararon las formulaciones de testosterona al 1% en peso (comparativo) y 2% en peso (según la invención) por métodos conocidos en la técnica, como se muestra esquemáticamente en la figura 1. La preparación se llevó a cabo en entorno controlado con vacío continuo e inertización con nitrógeno con control de temperatura en un mezclador planetario de acero inoxidable.

35 La tabla 1 muestra una preparación en lote de 10 kg de una formulación en gel de testosterona al 1% en peso. La tabla 2 muestra una preparación en lote de 10 kg de una formulación en gel de testosterona al 2% en peso.

**Tabla 1 – Fórmula en lote de gel de testosterona al 1% (comparativo)**

Tamaño del lote: 10 kg	
Componente	Cantidad por lote
Testosterona	100,0 g
Etanol al 96% v/v (expresado como etanol, anhidro)	4400 g
Propilenglicol	2000 g
Éter monoetilico de dietilenglicol	500 g
Carbómero 980	120 g
Trolamina	35 g
Edetato disódico	6 g
Agua purificada	hasta 10 kg

40 **Tabla 2 – Fórmula en lote de gel de testosterona al 2% (según la invención)**

Tamaño del lote: 10 kg	
Componente	Cantidad por lote
Testosterona	200,0 g
Etanol al 96% v/v (expresado como etanol, anhidro)	4400 g
Propilenglicol	2000 g
Éter monoetilico de dietilenglicol	500 g
Carbómero 980	120 g
Trolamina	35 g
Edetato disódico	6 g
Agua purificada	hasta 10 kg

Todos los experimentos en el presente documento posteriormente se realizaron usando formulaciones preparadas esencialmente como se describe en el ejemplo 1.

#### 45 A. Ejemplos *in vitro*

**Protocolo general y medidas**

5 Todos los experimentos in vitro se realizaron usando trozos de piel recientes (oreja de cerdo, piel humana) montados en células de difusión vertical tipo Franz estándar (Hanson Research Inc.).

La carga de fármaco fue aproximadamente 5,6 mg de gel/cm<sup>2</sup> (según la orientación de OCDE no. 28, Paris, Diciembre 2000), excepto que se indique de otra manera.

10 La temperatura se mantuvo a 35°C a lo largo de la duración del estudio de penetración en la piel (24 horas).

Las cantidades de fármacos acumuladas penetradas durante 24 horas (µg/cm<sup>2</sup>) se determinaron por técnicas de cromatografía líquida de alta presión.

**15 Ejemplo 2: Efecto de la concentración de alcohol en la penetración de testosterona**

La tabla 1 a continuación proporciona las formulaciones usadas para evaluar el efecto de los niveles de alcohol en la penetración de una formulación de testosterona.

**20 Tabla 3 – Formulaciones de testosterona usadas en el ejemplo 2 (comparativo)**

Componente	Formulación 1	Formulación 2
Testosterona	1,00% en peso	1,00% en peso
Etanol, anhidro	53,0% en peso	69,0% en peso
Carbómero 980	1,20% en peso	1,20% en peso
Edetato disódico	0,06% en peso	0,06% en peso
Trolamina	0,35% en peso	0,35% en peso
Agua purificada	hasta el 100% en peso	hasta el 100% en peso

25 Las figuras 2A-2B muestran el perfil de penetración acumulado (perfil cinético absoluto, figura 2A) y el flujo de fármaco (figura 2B) de testosterona. Estos resultados sugieren que no hay necesidad de aumentar la concentración de etanol por encima de aproximadamente el 50% en peso, un nivel más allá del cual la concentración creciente de etanol no produce aumento de la penetración en la piel. Además, niveles de etanol mayores de aproximadamente el 50% p/p puede causar efectos secundarios graves tal como sensibilización de la piel (sequedad de la piel, rojez, y picor), especialmente en casos donde la aplicación tópica es crónica, por ejemplo, una vez al día durante varios meses a varios años.

**30 Ejemplo 3: Efecto del sistema potenciador de la penetración**

35 Se probaron diferentes concentraciones de los componentes del sistema potenciador de penetración (que comprende etanol, propilenglicol y DGME) comprendido en formulaciones de la invención para absorción máxima optimizada de testosterona a través de la piel. Las tablas 4 y 5 a continuación enumeran las formulaciones probadas. Estas formulaciones se compararon con la absorción observada para el producto ANDROGEL®.

Las formulaciones según el lote 1, lote 2 y lote 3 son comparativas y la formulación según el lote 4 es según la invención.

**40 Tabla 4 – Componentes de formulación (resultados mostrados en las figuras 3-8, para estudios #1-6, respectivamente)**

Componentes	ANDROGEL® Lote 1	Gel de testosterona al 1% Lote 2	Gel de testosterona al 1% Lote 3	Gel de testosterona al 2% Lote 4
Testosterona	1,00% en peso	1,00% en peso	1,00% en peso	2,00% en peso
Etanol, anhidro	67,0% en peso	47,5% en peso	44,0% en peso	44,0% en peso
Miristato de isopropilo	0,50% en peso	-	-	-
DGME	-	5,00% en peso	5,00% en peso	5,00% en peso
Propilenglicol	-	20,0% en peso	20,0% en peso	20,0% en peso
Carbómero C980	0,90% en peso	1,20% en peso	1,20% en peso	1,20% en peso
Hidróxido de sodio	4,72% en peso	-	-	-
Trolamina	-	0,35% en peso	0,35% en peso	0,35% en peso
Edetato disódico	-	0,06% en peso	0,06% en peso	0,06% en peso
Agua purificada	hasta el 100% en peso	hasta el 100% en peso	hasta el 100% en peso	hasta el 100% en peso

Los estudios de penetración en la piel in vitro #1-6 se muestran en las figuras 3 a 8 y también se resumen en las tablas 5 y 6 a continuación:

**Tabla 5 – Testosterona acumulada que ha penetrado [%] después de 24 horas**

Estudio #	#1	#2	#3	#4	#5	#6
ANDROGEL®	1,67	1,11	1,40	1,31	1,00	2,17
Gel de testosterona al 1%	3,93	3,76	3,34	2,55	4,42	9,82
Gel de testosterona al 2%	4,56	4,07	5,06	3,37	3,65	8,21

**Tabla 6 – Flujo instantáneo de testosterona máximo [mg/cm<sup>2</sup>h]**

Estudio #	#1	#2	#3	#4	#5	#6
ANDROGEL®	N/A	0,04 (19H)	0,07 (19H)	N/A	N/A	0,07 (9H)
Gel de testosterona al 1%	0,13 (14H)	0,14 (14H)	0,15 (9H)	0,12 (14H)	0,17 (14H)	0,39 (9H)
Gel de testosterona al 2%	0,31 (14H)	0,28 (14H)	0,20 (14H)	0,22 (19H)	0,27 (14H)	0,67 (9H)

Los resultados del estudio *in vitro* #1 (figuras 3A-3B y tablas 5 y 6) muestran que a una potencia de testosterona del 1% (tabla 4, lote 3), el sistema potenciador de penetración de la formulación permitió una penetración de testosterona en la piel que es 2,4 veces mayor que la penetración de ANDROGEL® en la piel (tabla 4, lote 1). Duplicar la potencia de la testosterona (del 1% en peso al 2% en peso tabla 4, lote 4) produjo un aumento adicional de 2-3 veces de la penetración de la testosterona en la piel.

Los resultados del estudio *in vitro* #2 (figuras 4A-4B y tablas 5 y 6) muestran que el uso de un sistema potenciador de penetración (tabla 4, lotes 2 y 4), como se define en el presente documento anteriormente proporciona resultados de penetración en la piel mejorados comparados con ANDROGEL® (tabla 4, lote 1). Duplicar la potencia de la testosterona del 1% en peso al 2% en peso y disminuir la concentración del alcohol (del 47,5% en peso en el lote 2 al 44% en peso en el lote 3) produjo resultados de penetración mejorados.

Los resultados de los estudios *in vitro* #3-6 (figuras 5-8 y tablas 5 y 6) muestran que el uso de un sistema potenciador de penetración (tabla 4, lote 3), como se ha definido en el presente documento anteriormente proporciona resultados de penetración en la piel mejorados comparados con ANDROGEL® (lote 1). Duplicar la potencia de la testosterona (del 1% en peso en el lote 3 al 2% en peso en el lote 4) proporcionó resultados de flujo instantáneo de testosterona mejorados (tabla 6 y figuras 5B, 6B, 7B y 8B).

#### Ejemplo 4: Efecto del volumen de la dosis en la penetración de testosterona

Se probaron las siguientes formulaciones para penetración de testosterona *in vitro*:

- Gel de testosterona al 1%, 10 mg de gel (0,1 mg de testosterona) aplicados por célula (comparativo).
- Gel de testosterona al 1%, 20 mg de gel (0,2 mg de testosterona) aplicados por célula (comparativo).
- Gel de testosterona al 2%, 10 mg de gel (0,2 mg de testosterona) aplicados por célula (según la invención).

Todas las formulaciones contenían los siguientes componentes adicionales: 44,0% en peso de etanol, 20,0% en peso de propilenglicol, 5,0% en peso de éter monoetílico de dietilenglicol, 1,20% en peso de carbómero C980 NF, 0,35% en peso de trietanolamina, 0,06% en peso de edetato disódico y agua (c.s.).

Cada formulación de prueba se probó en 4 replicados (4 donantes de piel diferentes). En total, se usaron doce muestras de piel. Se midió el espesor de cada muestra con un micrómetro. Las muestras se montaron consecuentemente en células de difusión de Franz de vidrio vertical con un compartimento receptor de aproximadamente 7,5 ml, un compartimento donante de 3,0 ml y un área de difusión de 1,77 cm<sup>2</sup>.

Se usó solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 7,4 con la adición del 2% p/v de oleth-20, es decir, éter oleílico de polioxietilenglicol (VOLPO™ 20 o BRIJ™ 98, ahora BRIJ™ O20) como solución receptora, mantenida a 35°C durante el estudio completo, y agitada a 600 RPM. El estudio se realizó usando un muestreador automático Microette®. Después de 2 horas de preincubación de las muestras de piel con la solución receptora, y evaluación de integridad por evaporimetría, se aplicaron aproximadamente 10 mg (5,65 mg/cm<sup>2</sup>) o 20 mg (11,3 mg/cm<sup>2</sup>) de la formulación probada con la punta de un émbolo de jeringa de plástico y se extendió suavemente sobre la superficie de difusión. Se permitió la difusión del fármaco en condiciones no oclusivas durante 24 horas. Se retiraron muestras de la solución receptora (1,2 ml) después de 9 horas, 14 horas, 19 horas, y 24 horas (después de sensibilizar el compartimento receptor con 0,8 ml). Las muestras se recogieron en viales de vidrio ámbar de HPLC de 2 ml presellados con cápsulas plegadas con tabique y llenos con 10 µl de una solución de ácido trifluoroacético (TFA) al 10%. A continuación, las muestras se transfirieron a microtubos Eppendorf, y se centrifugaron a 13500 RPM (centrifuga SIGMA 2-16 P) durante 10 minutos. Cada sobrenadante (0,9 ml) se transfirió a un vial de vidrio ámbar de HPLC de 2 ml. El análisis de las muestras se realizó por HPLC.

La figura 9 muestra que la muestra del 2% proporcionó penetración de testosterona en la piel superior comparado con la muestra del 1% cuando se mantiene la misma carga de gel por unidad de área (5,6 mg/cm<sup>2</sup>):

- (i) la cantidad acumulada absoluta de testosterona que ha penetrado después de 24 horas era 1,6 veces mayor (3,227  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  frente a 2,06  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) con la muestra del 2%;
- (ii) el flujo instantáneo de testosterona máximo fue 1,7 veces mayor (0,209  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  frente a 0,123  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) con la muestra del 2%;
- 5 (iii) el flujo instantáneo de testosterona a las 24 horas era 1,9 veces mayor (0,130  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  frente a 0,070  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) con la muestra del 2%;

La figura 9 muestra además que duplicar la cantidad del gel de T al 1% aplicado por  $\text{cm}^2$  desde aproximadamente 5,6  $\text{mg}/\text{cm}^2$  hasta aproximadamente 11,2  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , es decir, cuando se duplica la cantidad de testosterona aplicada por  $\text{cm}^2$  desde aproximadamente 56  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  hasta aproximadamente 112  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , la cantidad acumulada absoluta de testosterona que ha penetrado después de 24 horas se había casi triplicado (6,11  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  frente a 2,06  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ).

La figura 10 muestra que el flujo de testosterona máximo de penetración cuando se cargan 10 mg de la muestra del 2% aplicada sobre 1,77  $\text{cm}^2$  (testosterona al 2%/5,6  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) se obtuvo después de 19 horas mientras que el flujo de testosterona máximo de penetración cuando se cargan 20 mg de la muestra del 1% aplicada sobre 1,77  $\text{cm}^2$  (testosterona al 1%/11,2  $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) se obtuvo después de 14 horas. Esto fue de lo más sorprendente porque la figura 10 también muestra que aumentar la carga de testosterona de la muestra del 1% desde 5,6  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  hasta 11,2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , no afectó el tiempo al que se produjo el flujo instantáneo máximo (14 horas).

## 20 **Ejemplo 5: Efecto de la concentración de propilenglicol sobre la penetración de testosterona**

Se probaron las siguientes formulaciones para penetración de testosterona *in vitro*:

- 25 Gel de testosterona al 1%, que contenía propilenglicol al 15% en peso (comparativo).
- Gel de testosterona al 1%, que contenía propilenglicol al 20% en peso (comparativo).
- Gel de testosterona al 2%, que contenía propilenglicol al 15% en peso (comparativo).
- Gel de testosterona al 2%, que contenía propilenglicol al 20% en peso (según la invención).

30 Todas las formulaciones contenían los siguientes componentes adicionales: 44,0% en peso de etanol, 20,0% en peso de propilenglicol, 5,0% en peso de éter monoetílico de dietilenglicol, 1,20% en peso de carbómero C980 NF, 0,35% en peso de trietanolamina, 0,06% en peso de edetato disódico y agua (c.s.).

Cada formulación de prueba se probó en 3 replicados (3 donantes de piel diferentes). En total, se usaron doce muestras de piel. El protocolo de ensayo era idéntico al descrito en el ejemplo 4.

35 La figura 11 muestra que la administración acumulada de testosterona a través de la piel después de 24 horas era 1,225  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  con el gel de testosterona al 1% que contenía propilenglicol al 15% en peso frente a 0,743  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  con el gel de testosterona al 1% que contenía propilenglicol al 20% en peso.

40 La figura 11 muestra más sorprendentemente que opuesto a ello, aumentar la concentración de propilenglicol desde el 15% en peso al 20% peso, respectivamente, en el gel de testosterona al 2% produjo un aumento inesperado de la administración acumulada de testosterona a través de la piel después de 24 horas: 1,877  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  frente a 2,371  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , respectivamente.

## 45 **B. Ejemplos *in vivo***

### **Ejemplo 6: Estudio *in vivo* de formulaciones transdérmicas de testosterona en hombres**

50 Las formulaciones en gel de testosterona producidas esencialmente como se describe en el ejemplo 1 se evaluaron *in vivo* como sigue. Los objetivos del estudio *in vivo* eran determinar la biodisponibilidad relativa, perfil farmacocinético y evaluar la seguridad y tolerabilidad de formulaciones en gel de testosterona transdérmicas que comprenden testosterona al 1% y el 2% después de administraciones transdérmicas únicas y repetidas a hombres sanos durante 7 días de dosis repetidas, comparado con TESTOGEL/ANDROGEL® (que contiene gel de testosterona al 1% para aplicación transdérmica, fabricado por Laboratories Besins International).

55 Se incluyeron diez (10) sujetos masculinos sanos en el estudio, de 18-45 años de edad. El estudio incluyó tres periodos de tratamiento aleatorizados de cada 7 días con un periodo de reposo farmacológico de 6-9 días entremedias, como sigue:

- 60 - Periodo de tratamiento A: a un sujeto se le administró el gel de testosterona al 1% en peso (comparativo),
- Periodo de tratamiento B: al mismo sujeto se le administró el gel de testosterona al 2% en peso (según la invención),
- Periodo de tratamiento C: al mismo sujeto se le administró ANDROGEL® (comparativo).

65 Antes de la inclusión en el estudio, todos los sujetos se sometieron a examen físico general, incluyendo signos vitales, ECG de 12 derivaciones y evaluación de laboratorio incluyendo hematología, química clínica (incluyendo PSA),

- hemostasia y análisis de orina. Para asegurar que los sujetos tenían niveles bajos  $<1$  ng/ml de testosterona endógena, los sujetos recibieron dos dosis (3,75 mg) del agonista de GnRH DECAPEPTYL N®, para suprimir la producción endógena de testosterona. DECAPEPTYL N® (triptorelina 3,75 mg depósito de 1 mes) se proporcionó como una jeringa rellena con polvo y 1 ml de disolvente para suspensión. DECAPEPTYL N® se resuspendió en 1 ml, dando una concentración de 3,75 mg/ml del que se inyectó 1 ml en el músculo glúteo. La primera dosis de DECAPEPTYL N® se administró el día -21 y la segunda dosis se administró 28 días después, es decir, el día 8 del primer periodo de tratamiento.
- Los sujetos llegaron para estancias residenciales los días 1 y 7 en cada periodo de tratamiento. Además, los sujetos llegaron para visitas ambulatorias los días 3 a 6. Entre periodos de tratamiento hubo un periodo de reposo farmacológico de 6-9 días. Se realizó una visita de seguimiento 14 días después del último periodo de tratamiento para asegurar que el nivel de testosterona había vuelto a normal. Se midió LH el día -1 y los días 1 a 8 en cada periodo de tratamiento para detectar si algún sujeto se había escapado de la regulación por descenso durante el tratamiento.
- Se administraron una dosis de 5 g del gel de testosterona al 1%, una dosis de 2,5 g del gel de testosterona al 2% o 5 g de ANDROGEL® en cada periodo de tratamiento, a la misma área de 1000 cm<sup>2</sup>, del abdomen una vez al día durante 7 días durante cada periodo de tratamiento. La dosis se aplicó al área hasta que el gel se absorbió por completo. El sitio de aplicación se dejó secar antes de cubrir con ropa.
- Se recogieron muestras de sangre/suero como sigue en cada periodo de tratamiento el:
- Día 1: predosis (0) (es decir, antes de la administración de la primera dosis) y después de ello a las 2, 4, 6, 8, 12 y 16 horas después de la primera dosis.  
Días 2-6: Predosis solo,  
Día 7: predosis, 2,4,6,8,12,16, 24 y 48 (día 8) horas después de la última administración.
- La concentración de testosterona en las muestras de suero se cuantificó usando métodos conocidos, usando extracción líquida soportada mediante cuantificación usando cromatografía líquida de ultrarresolución con detección por espectrometría de masas (UPLC-MS/MS).
- Se estimaron los parámetros farmacocinéticos (PK) usando análisis no compartimental. Los parámetros PK se calcularon basados en medidas del día 1 al día 2, y del día 7 al día 8. los parámetros PK AUC<sub>T</sub> y C<sub>max</sub> se compararon a través de los grupos de tratamiento usando un modelo ANOVA para los valores log-transformados. La proporción de los parámetros PK se estimó junto con límites de confianza al 90%. El análisis de testosterona y <sup>2</sup>H<sub>3</sub>-testosterona radiomarcada se llevó a cabo usando un sistema de UPLC-MS/MS.
- La tabla 7 a continuación presenta la media y desviación estándar (DE) de los resultados de concentración de testosterona *in vivo* de formulaciones de gel de testosterona al 1% en peso (comparativo) y al 2% en peso (según la invención) y de ANDROGEL (comparativo).
- La tabla 8 muestra los resultados de C<sub>max</sub> y AUC<sub>T</sub> para las dos formulaciones probadas y ANDROGEL.

**Tabla 7 – Concentración de testosterona in vivo (ng/dl) para formulaciones del 1% en peso y el 2% en peso y ANDROGEL®**

Día de tratamiento	Tiempo (h)	Gel de testosterona al 1%		Gel de testosterona al 2%		ANDROGEL®	
		Media	DE	Media	DE	Media	DE
0 (predosis)	0h	42,66	40,13	34,04	27,54	32,41	24,22
0	2h	127,46	120,87	101,43	41,59	57,81	39,24
0	4h	527,20	338,79	313,10	112,32	86,18	40,21
0	6h	553,70	231,06	281,40	71,24	107,74	48,55
0	8h	391,70	175,98	199,20	34,05	104,67	61,09
0	12h	271,20	83,86	169,80	20,84	147,58	96,93
0	16h	213,00	48,65	152,90	27,85	139,78	46,63
Día 1	24h	184,80	54,96	157,70	59,02	155,55	40,47
Día 2 (Predosis)	48h	205,20	87,46	126,22	68,30	157,29	84,15
Día 3 (Predosis)	72h	168,37	67,96	149,22	81,85	152,80	68,61
Día 4 (Predosis)	96h	124,74	62,19	139,03	55,61	178,51	110,18
Día 5 (Predosis)	120h	135,00	56,66	162,46	73,82	155,03	73,18
Día 6 (Predosis)	144h	160,82	86,87	204,90	83,54	188,89	107,25
Día 6 + 2h	146	256,80	232,08	222,80	101,40	167,52	87,14
Día 6 + 4h	148	604,10	312,83	326,30	105,58	195,42	90,57
Día 6 + 6h	150	565,20	220,35	316,40	81,68	178,08	61,26
Día 6 + 8h	152	402,00	147,53	242,40	76,59	184,28	77,23
Día 6 + 12h	156	320,60	95,44	225,50	64,60	190,76	74,35
Día 6 + 16h	160	235,70	54,44	219,60	85,93	165,68	54,23
Día 7	168	199,90	60,35	189,20	61,53	207,00	58,75
Día 8	192	92,24	42,48	133,61	70,04	103,68	59,10

**Tabla 8 – Valores PK de la dosis final (s.s.)**

	AUC <sub>T</sub> (ng*h/dl)	DE	DER	C <sub>max</sub> (ng/dl)	DE	DER
Gel de testosterona al 1%	6691,38	2452,2	36,6%	602,3	284,7	47,3%
Gel de testosterona al 2%	4822,54	1757,4	36,4%	316,9	98,1	31,0%
ANDROGEL®	3631,05	1409,9	38,8%	231,1	93,5	40,4%

5 Los datos presentados muestran que la formulación del 2% proporciona niveles en plasma más sostenidos y controlados en todos los puntos temporales con valores de C<sub>max</sub> menores significativos. Además, el gel de testosterona al 2% proporciona menos variabilidad relativa juzgada por la DE obtenida.

10 La figura 12 muestra el perfil en plasma diario en estado estacionario en los hombres con regulación por descenso para las dos formulaciones en gel de testosterona probadas después de la última administración, es decir, de 168 horas hasta 192 horas (véase la tabla 7) con cada formulación. Se mostró que los niveles en plasma de testosterona después de la administración diaria de 2,5 g de gel de testosterona al 2% (50 mg de testosterona al día) durante siete días estaban más controlados con menos fluctuaciones que los niveles de testosterona en plasma después de la administración diaria de 5 g de gel de testosterona al 1% (50 mg de testosterona al día).

15 Además, se encontró que el valor pico (C<sub>max</sub>) era menor para el gel de testosterona al 2% en peso que para el gel de testosterona al 1% en peso. La variabilidad *in vivo* de C<sub>max</sub> era menos pronunciada para el gel de testosterona al 2% en peso que para el gel de testosterona al 1% en peso (DER del 31,0%, frente al 47,3%; véase la tabla 8), mientras que la variabilidad *in vivo* de AUC<sub>T</sub> era similar para ambas potencias del gel de testosterona (aproximadamente el 36%).

20 Por tanto, la administración del gel de testosterona al 2% en peso produjo un nivel de testosterona en plasma más regulado con menos variaciones comparado con la administración del gel de testosterona al 1% en peso. Por tanto, el gel de testosterona al 2% en peso proporcionó un efecto terapéutico más estable que produce menos efectos secundarios que el gel de testosterona al 1% en peso.

### Ejemplo 7

30 Para alcanzar unos niveles en plasma equivalentes a los alcanzados con una dosis diaria de 10 gramos de ANDROGEL® al 1%, se necesitaron aproximadamente 5,4 gramos del gel de testosterona al 1% o se necesitaron aproximadamente 3,7 gramos del gel de testosterona al 2% en peso de la invención.

35 La figura 13 demuestra la diferencia en la cantidad de volumen de la formulación de testosterona transdérmica que se va a aplicar cuando se usa el gel de testosterona al 1% comparado con el gel de testosterona al 2% en peso.

Los datos anteriores muestran que para una dosis diaria determinada de testosterona (por ejemplo, 50 mg), la administración diaria del gel de testosterona al 2% en peso proporciona ventajas superiores sobre el uso del de testosterona al 1% en peso, ya que el primero lleva a perfiles en plasma más suaves junto con una dosis de formulación menor y frecuencia de dosis reducida, por tanto, a un perfil de actividad/seguridad mejorado para el paciente en necesidad de ello.

Las formulaciones de la invención, por tanto, demuestran un volumen de administración una vez al día ventajoso. Tal volumen de administración ventajoso produce un tiempo de administración acortado, un descenso en la cantidad de testosterona que queda en la piel de un sujeto, una exposición disminuida de los alrededores a la testosterona, y una exposición disminuida de la testosterona a procesos de degradación. Según esto, se mostró que las formulaciones de la invención administran cantidades terapéuticas de testosterona mediante una pauta posológica conveniente y simplificada.

**Ejemplo 8: Un estudio de aumento secuencial de dosis, abierto, de fase 2 para evaluar la eficacia, farmacocinética y seguridad de tres volúmenes de formulación de gel de testosterona transdérmico que comprende testosterona al 2% en machos hipogonádicos**

Los objetivos principales del estudio eran determinar la farmacocinética de testosterona total después de 10 días de tratamiento con cada uno de tres volúmenes – 1,25, 2,50 y 3,75 ml – de formulación en gel de testosterona transdérmica que contiene testosterona al 2% en peso (producida esencialmente como se describe en el ejemplo 1) en machos hipogonádicos y determinar si los tratamientos restablecen la testosterona al intervalo fisiológico masculino normal (que es aproximadamente de 298 a 1.043 ng/dl para testosterona total).

Los tres volúmenes – 1,25, 2,50 y 3,75 ml – de formulación en gel de testosterona transdérmica que contiene testosterona al 2% en peso son respectivamente equivalentes a 23, 46 y 70 mg de testosterona y a 1,15, 2,3 y 3,45 gramos de gel.

Los objetivos farmacocinéticos secundarios del estudio eran determinar la cinética de una única dosis de 2,50 ml de formulación en gel de testosterona transdérmica que contiene testosterona al 2% en peso (producida esencialmente como se describe en el ejemplo 1) aplicada a tres localizaciones diferentes: muslo, abdomen y hombro.

En la primera parte del estudio, los sujetos recibieron aplicaciones únicas secuenciales de 2,5 ml de gel aplicado en el muslo interno, abdomen y hombro/brazo. Se recogieron muestras de plasma a intervalos (predosis y a las 2, 4, 6, 8, 10 y 24 h tras la dosis) hasta 24 horas para el análisis farmacocinético. Después de las dos primeras dosis únicas, hubo periodos de reposo farmacológico de 5 a 7 días, pero solo un periodo de 24 horas después de la tercera dosis antes del inicio de la segunda parte del estudio.

En la segunda parte del estudio, se aplicaron múltiples dosis diarias de 1,25 ml al hombro/brazo durante 10 días, seguido por 2,50 ml durante 10 días, seguido por 3,75 ml durante 10 días, sin periodo de reposo farmacológico entre niveles de dosis. Se recogieron muestras para el análisis farmacocinético el 10º día de cada nivel de dosis. Para cada uno de los perfiles farmacocinéticos, se recogieron muestras de sangre predosis y a las 2, 4, 6, 8, 10, y 24 horas tras la dosis.

Veinte sujetos entraron y completaron ambas partes del estudio.

Se midieron cuatro analitos: testosterona total, testosterona libre, dihidrotestosterona (DHT), y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Para testosterona total y libre y DHT, se calcularon  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $T_{min}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $C_{med}$  usando modelos farmacocinéticos no compartimentales. Para SHBG se calculó  $C_{med}$ .

La testosterona total en suero se determinó por cromatografía líquida de alta presión con detección por espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). El porcentaje de testosterona libre se determinó por diálisis en equilibrio, y la concentración de testosterona libre en el suero se calculó usando la concentración de testosterona total y el porcentaje de testosterona libre. Las concentraciones en suero del metabolito testosterona, DHT se determinaron por LC/MS/MS. Las concentraciones de SHBG se determinaron por un ensayo inmunoradiométrico (IRMA).

Los resultados para las aplicaciones únicas de 2,50 ml al muslo, abdomen y hombro se muestran en la tabla 9.

Tabla 9

	Parámetros farmacocinéticos para aplicaciones únicas					
	$C_{max}$ Media ± DE	$T_{max}$ (h) Mediana	$C_{min}$ Media ± DE	$T_{min}$ (h) Mediana	$AUC_{0-24}$ Media ± DE	$C_{med}$ Media ± DE
<i>Testosterona total (unidades de ng/dl para <math>C_{max}</math>, <math>C_{min}</math>, y <math>C_{med}</math>, unidades de ng·h/dl para <math>AUC_{0-24}</math>)</i>						
Muslo	519 ± 171	24,0	304 ± 81	5,0	9.473 ± 2.306	395 ± 96
Abdomen	451 ± 157	9,0	268 ± 61	0	8.917 ± 2.925	372 ± 122
Hombro	926 ± 737	11,0	289 ± 71	0	13.368 ± 7.162	557 ± 298
<i>Testosterona libre (unidades de pg/ml para <math>C_{max}</math>, <math>C_{min}</math>, y <math>C_{med}</math>, unidades de pg·h/ml para <math>AUC_{0-24}</math>)</i>						
Muslo	101 ± 35	24,0	51,0 ± 20,4	3,0	1.738 ± 534	72,4 ± 22,2
Abdomen	96,4 ± 49,2	8,0	43,5 ± 14,4	5,0	1.639 ± 775	68,3 ± 32,3
Hombro	182 ± 137	7,0	49,6 ± 18,7	1,0	2.863 ± 1.734	119 ± 72
<i>DHT (unidades de ng/dl para <math>C_{max}</math>, <math>C_{min}</math>, y <math>C_{med}</math>, unidades de ng·h/dl para <math>AUC_{0-24}</math>)</i>						
Muslo	61,5 ± 28,2	10,0	22,9 ± 8,1	0	1.173 ± 589	48,9 ± 24,5
Abdomen	45,9 ± 19,1	8,0	22,8 ± 9,3	0	884 ± 407	36,9 ± 17,0
Hombro	76,3 ± 53,8	9,0	22,0 ± 7,9	0	1.262 ± 758	52,6 ± 31,6
<i>SHBG (unidades de nM para <math>C_{med}</math>)</i>						
Muslo	-	-	-	-	-	26,3 ± 9,7
Abdomen	-	-	-	-	-	24,0 ± 8,5
Hombro	-	-	-	-	-	25,3 ± 9,2

5 Los resultados para las múltiples aplicaciones durante 10 días de 1,25, 2,50 y 3,75 ml de gel al hombro se muestran en la tabla 10.

Tabla 10

	Parámetros farmacocinéticos para múltiples aplicaciones					
	$C_{max}$ Media ± DE	$T_{max}$ (h) Mediana	$C_{min}$ Media ± DE	$T_{min}$ (h) Mediana	$AUC_{0-24}$ Media ± DE	$C_{med}$ Media ± DE
<i>Testosterona total (unidades de ng/dl para <math>C_{max}</math>, <math>C_{min}</math>, y <math>C_{med}</math>, unidades de ng·h/dl para <math>AUC_{0-24}</math>)</i>						
1,25 ml	586 ± 290	6,0	261 ± 83	8,0	9.229 ± 2.946	385 ± 123
2,50 ml	907 ± 784	5,0	289 ± 111	5,0	12.113 ± 6.309	505 ± 263
3,75 ml	1.258 ± 774	6,0	381 ± 174	7,0	17.633 ± 9.256	735 ± 386
<i>Testosterona libre (unidades de pg/ml para <math>C_{max}</math>, <math>C_{min}</math>, y <math>C_{med}</math>, unidades de pg·h/ml para <math>AUC_{0-24}</math>)</i>						
1,25 ml	134 ± 90	6,0	49,4 ± 20,2	7,0	1.766 ± 781	73,6 ± 32,5
2,50 ml	203		70,8		2.342	97,6
3,75 ml	382 ± 342	6,0	86,4 ± 57,5	5,0	4.686 ± 3.575	195 ± 149
<i>DHT (unidades de ng/dl para <math>C_{max}</math>, <math>C_{min}</math>, y <math>C_{med}</math>, unidades de ng·h/dl para <math>AUC_{0-24}</math>)</i>						
1,25 ml	64,4 ± 32,2	6,0	34,9 ± 15,2	9,0	1.063 ± 497	44,3 ± 19,9
2,50 ml	93,3 ± 51,9	4,0	41,7 ± 18,1	12,0	1.458 ± 727	60,7 ± 30,3
3,75 ml	120 ± 60	6,0	54,6 ± 24,6	6,0	1.974 ± 890	82,2 ± 37,1
<i>SHBG (unidades de nM para <math>C_{med}</math>)</i>						
1,25 ml	-	-	-	-	-	22,9 ± 8,4
2,50 ml	-	-	-	-	-	21,8 ± 7,8
3,75 ml	-	-	-	-	-	23,6 ± 8,9

10 Nota: Debido a múltiples valores de concentración perdidos, los parámetros individuales para testosterona libre no se pudieron calcular para las aplicaciones múltiples de 2,50 ml. Los valores en la tabla para 2,50 ml se calcularon usando concentraciones medias.

**Conclusiones:**

15 **Testosterona total:** Para las aplicaciones únicas, los resultados para muslo y abdomen fueron similares. Para el hombro, los valores de la media, mediana y máximos para  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $C_{med}$  eran mayores que los valores correspondientes para el muslo o abdomen. Para aplicaciones múltiples al hombro, los valores de la media, mediana y máximos para  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $C_{med}$  aumentaron al aumentar la dosis. Los efectos del sitio de aplicación y dosis en  $C_{med}$  eran estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

20 **Testosterona libre:** Para las aplicaciones únicas, los resultados para testosterona libre para muslo y abdomen fueron similares. Para el hombro, los valores de la media, mediana y máximos para  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $C_{med}$  eran mayores que los valores correspondientes para el muslo o abdomen. Para aplicaciones múltiples, los valores de la media, mediana y máximos para  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $C_{med}$  aumentaron al aumentar la dosis. Algunos sujetos individuales mostraron aumentos claros con la dosis, pero otros sujetos no mostraron aumentos relacionados con la dosis. Los efectos del sitio de aplicación y dosis en  $C_{med}$  eran estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

- 5 **DHT:** Para las aplicaciones únicas,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $C_{med}$  eran similares para el muslo y hombro, con valores aparentemente menores para el abdomen. Sin embargo, no había efecto estadísticamente significativo ( $p = 0,218$ ) sobre  $C_{med}$  o  $AUC_{0-24}$ .  $C_{min}$  era casi idéntica para los tres sitios. Los perfiles de tiempo de la concentración en plasma mostraron evidencia de absorción y metabolismo de testosterona. Las concentraciones mínimas medias de DHT para aplicaciones únicas eran las concentraciones predosis basales y las concentraciones máximas estaban en un tiempo claramente posterior. Para las aplicaciones múltiples, los valores de la media, mediana y máximos para  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $C_{med}$  aumentaron al aumentar la dosis. Los aumentos en  $C_{med}$  al aumentar el volumen de gel eran estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).
- 10 **SHBG:** Tanto para las aplicaciones únicas como múltiples, los valores  $C_{med}$  fueron similares para todos los sitios y dosis. Ni el sitio de aplicación ni el volumen de gel tuvieron efecto estadísticamente sobre  $C_{med}$  ( $p = 0,738$  y  $0,784$ , respectivamente).
- 15 **Global:** Las concentraciones medias y parámetros farmacocinéticos mostraron evidencia de absorción dependiente de la dosis con posterior metabolismo a DHT.

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación transdérmica que comprende:
  - 5 - el 2% en peso de testosterona,
  - alcohol de C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>,
  - el 20,0% en peso de propilenglicol, y
  - éter monoalquílico de dietilenglicol,
- 10 en donde dicha formulación comprende alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos de cadena larga, y ésteres grasos de cadena larga en una cantidad total de menos del 0,1% en peso.
2. La formulación transdérmica según la reivindicación 1, que además comprende:
  - 15 - agente gelificante,
  - agente neutralizante,
  - agente quelante, y
  - disolvente.
- 20 3. La formulación transdérmica según la reivindicación 1, que comprende
  - el 44% en peso de etanol
  - el 5% en peso de éter monoalquílico de dietilenglicol,
  - el 1,2% en peso de carbómero,
  - 25 - el 0,35% en peso de trietanolamina,
  - el 0,06% en peso de edetato disódico, y
  - agua (c.s.).
- 30 4. La formulación transdérmica según la reivindicación 3, que consiste en
  - el 2% en peso de testosterona,
  - el 44% en peso de etanol,
  - el 20,0% en peso de propilenglicol,
  - el 5% en peso de éter monoalquílico de dietilenglicol,
  - 35 - el 1,2% en peso de carbómero,
  - el 0,35% en peso de trietanolamina,
  - el 0,06% en peso de edetato disódico, y
  - agua (c.s.).
- 40 5. La formulación transdérmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida, en un sujeto macho por administración transdérmica.
- 45 6. La formulación transdérmica para uso según la reivindicación 5, en donde la enfermedad o trastorno asociado con la producción de testosterona endógena reducida en un sujeto macho es hipogonadismo.
7. Un kit que comprende al menos un envase que comprende una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, e instrucciones para el uso de la misma.
- 50 8. Un kit según la reivindicación 7, en donde dicho envase está adaptado para suministrar una cantidad medida predeterminada de dicha formulación.

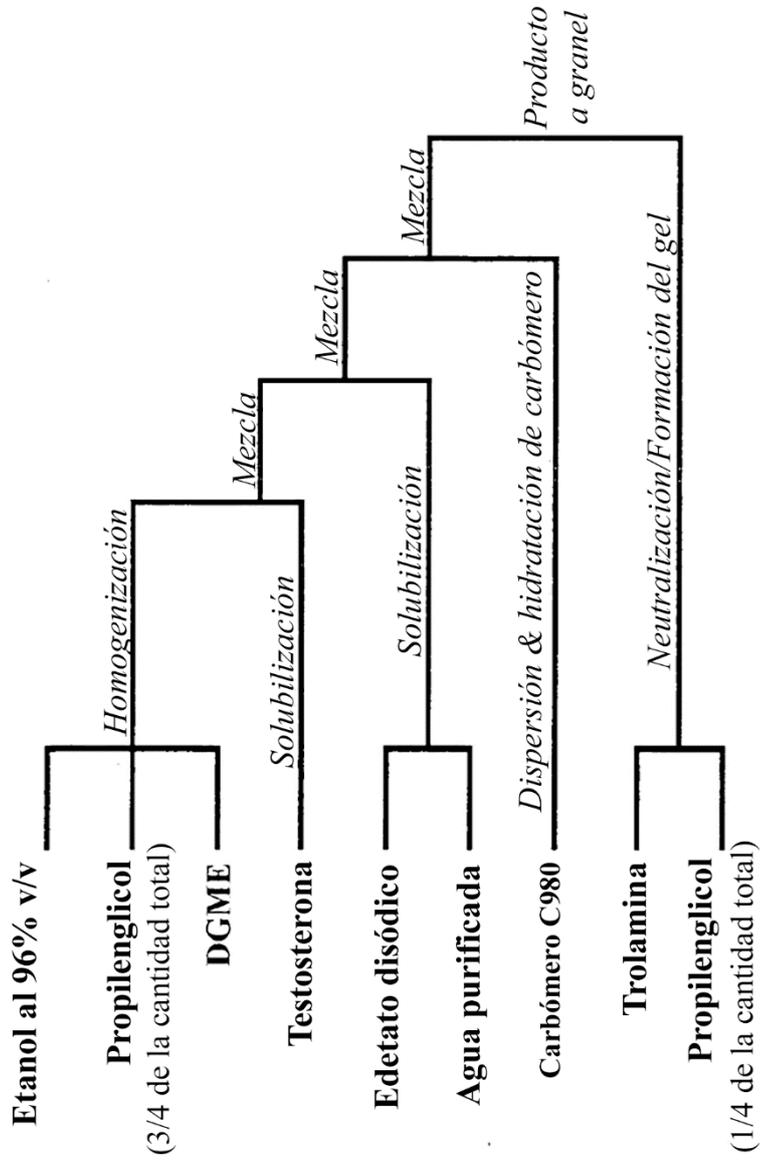


FIG. 1

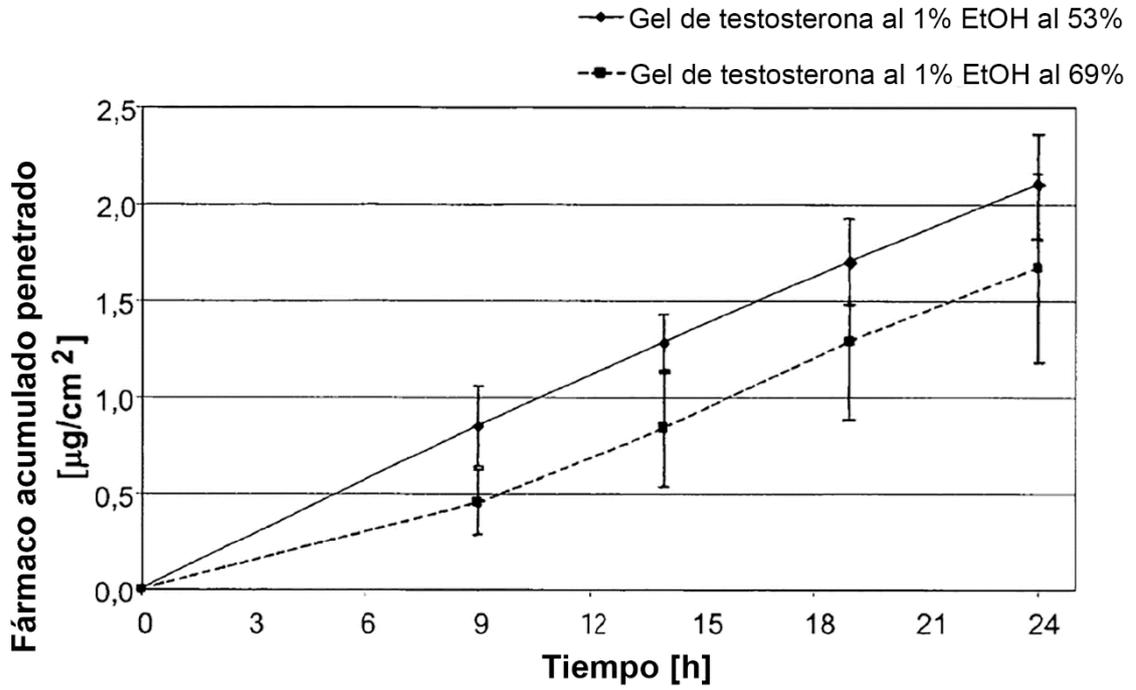


FIG. 2A

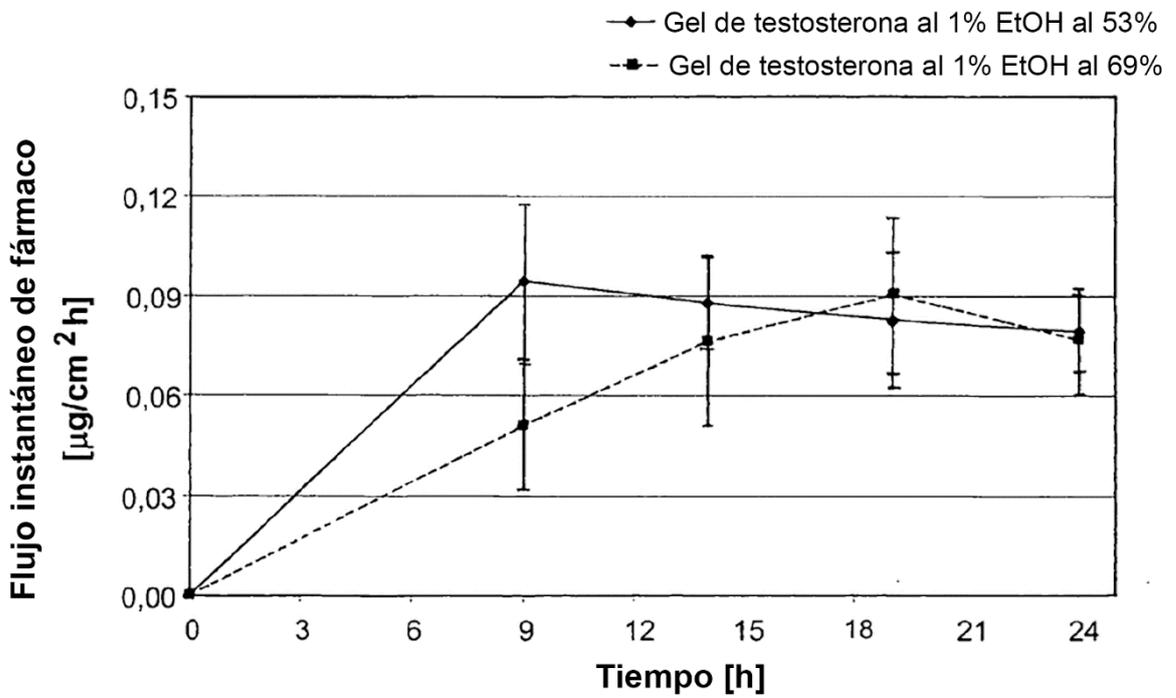


FIG. 2B

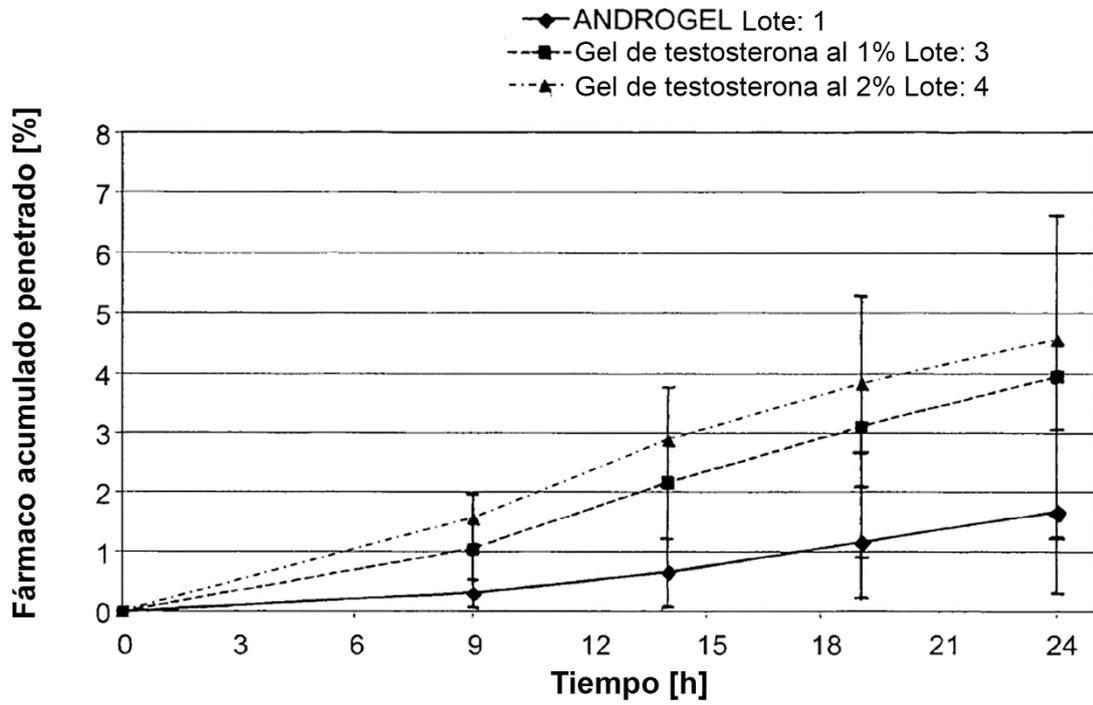


FIG. 3A

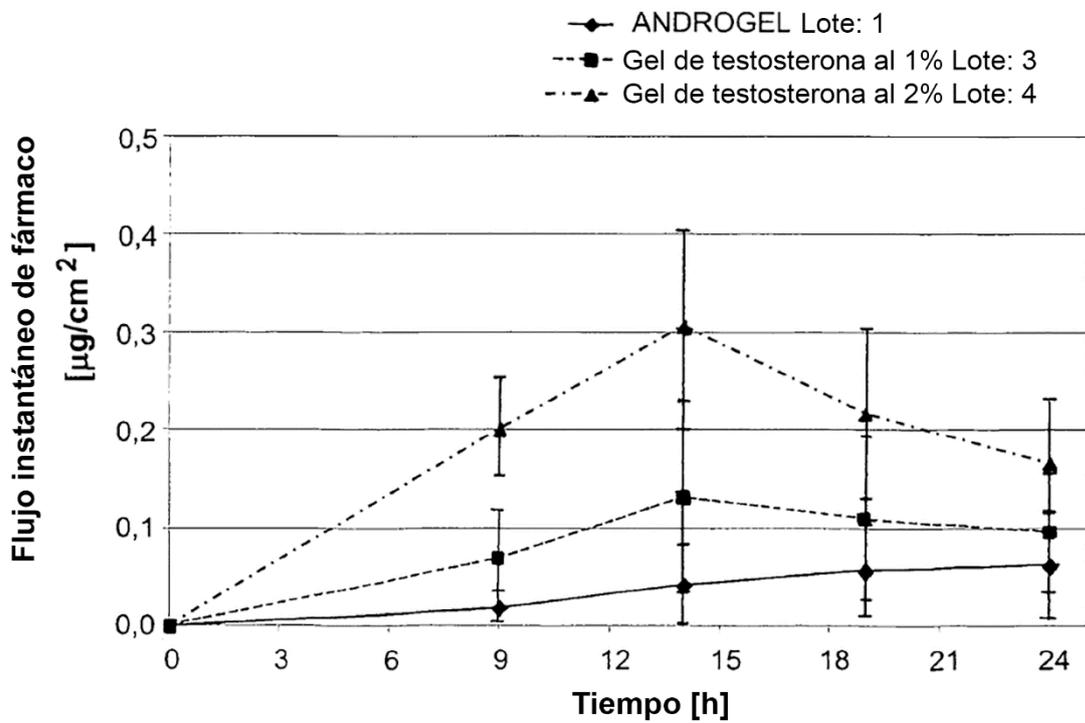


FIG. 3B

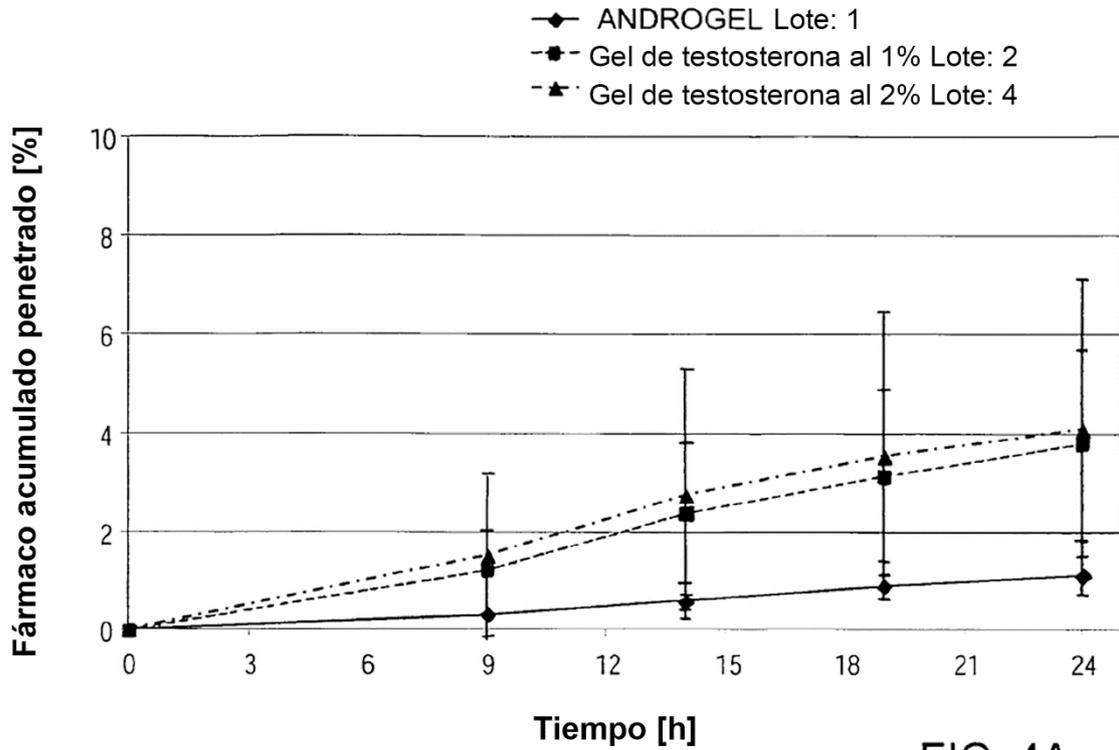


FIG. 4A

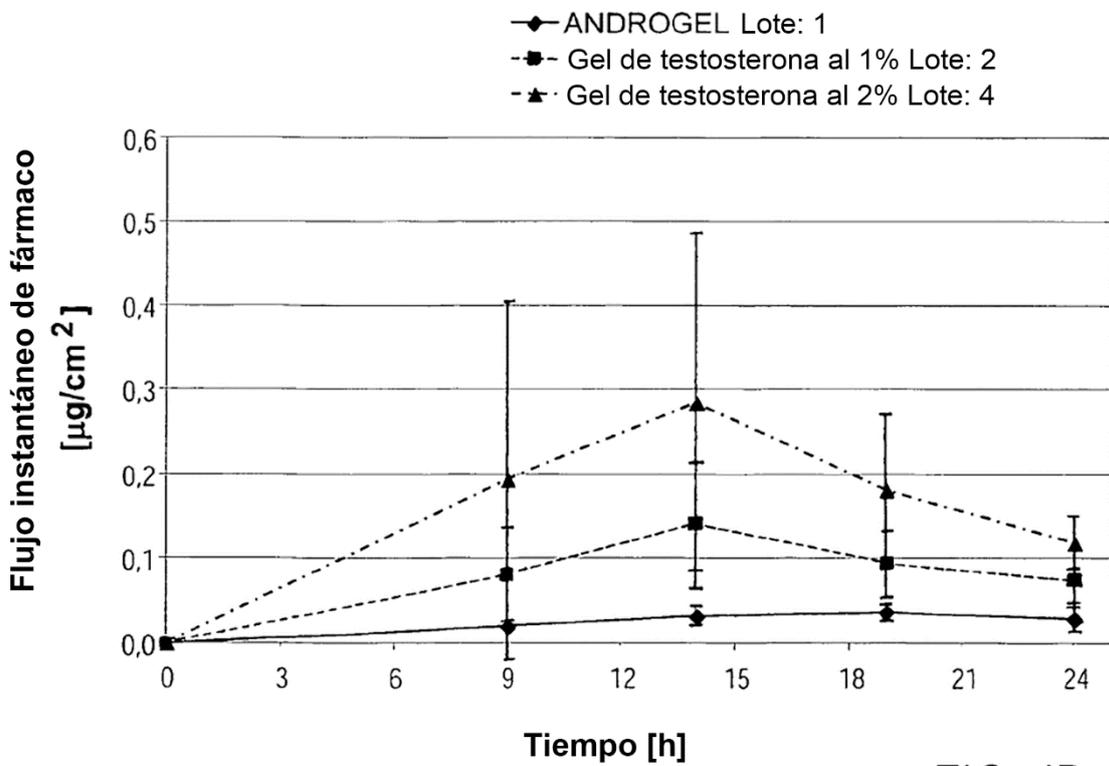


FIG. 4B

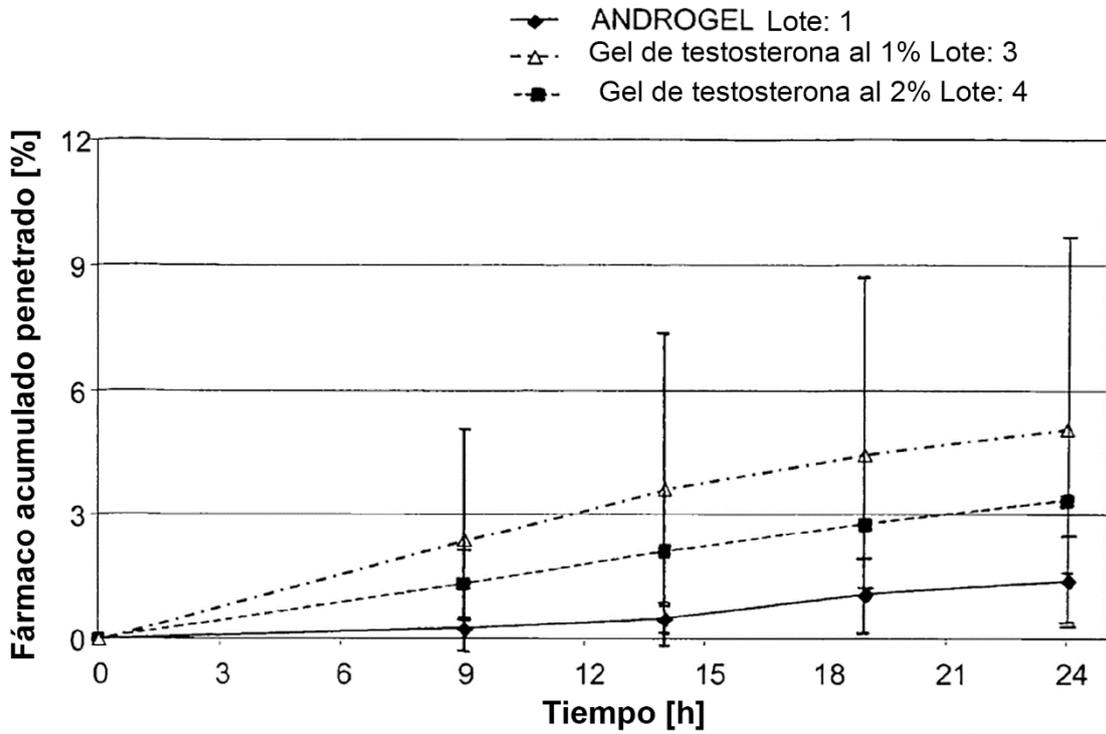


FIG. 5A

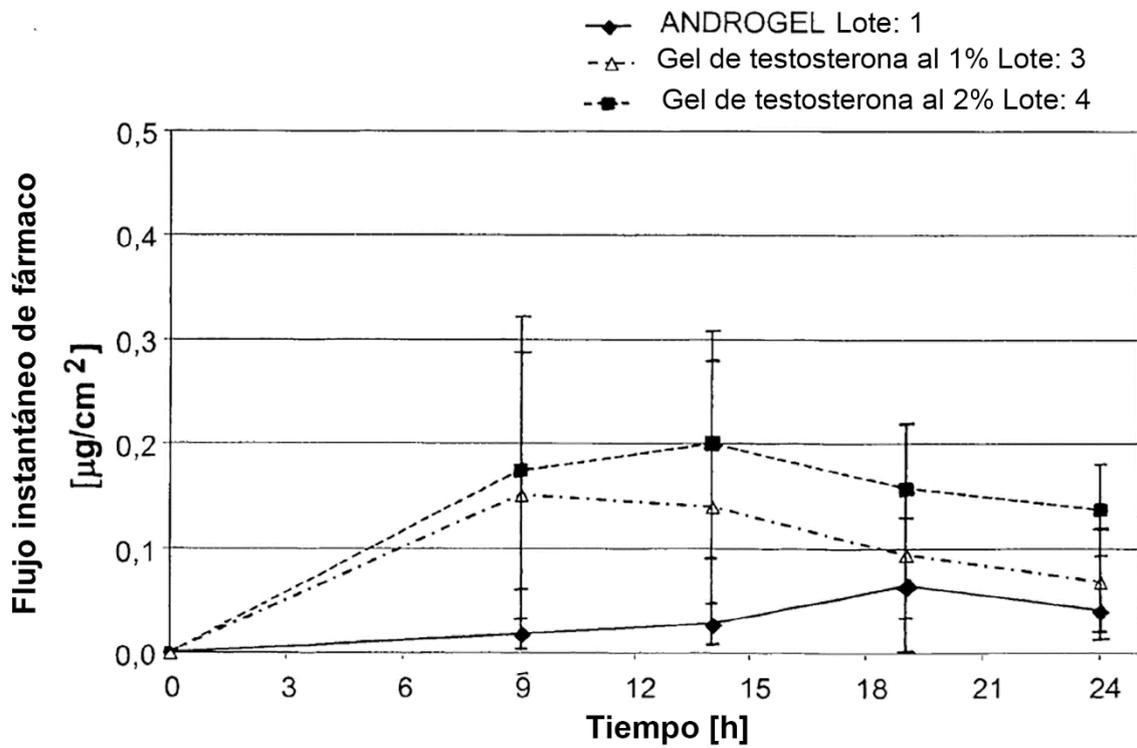


FIG. 5B

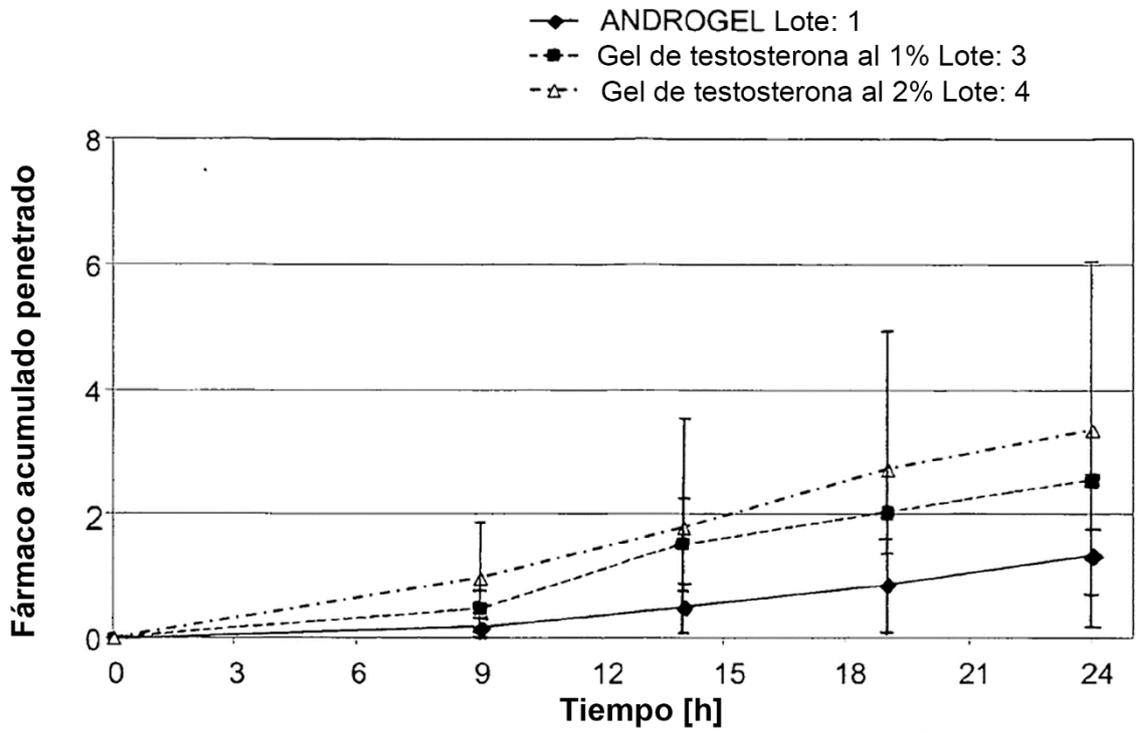


FIG. 6A

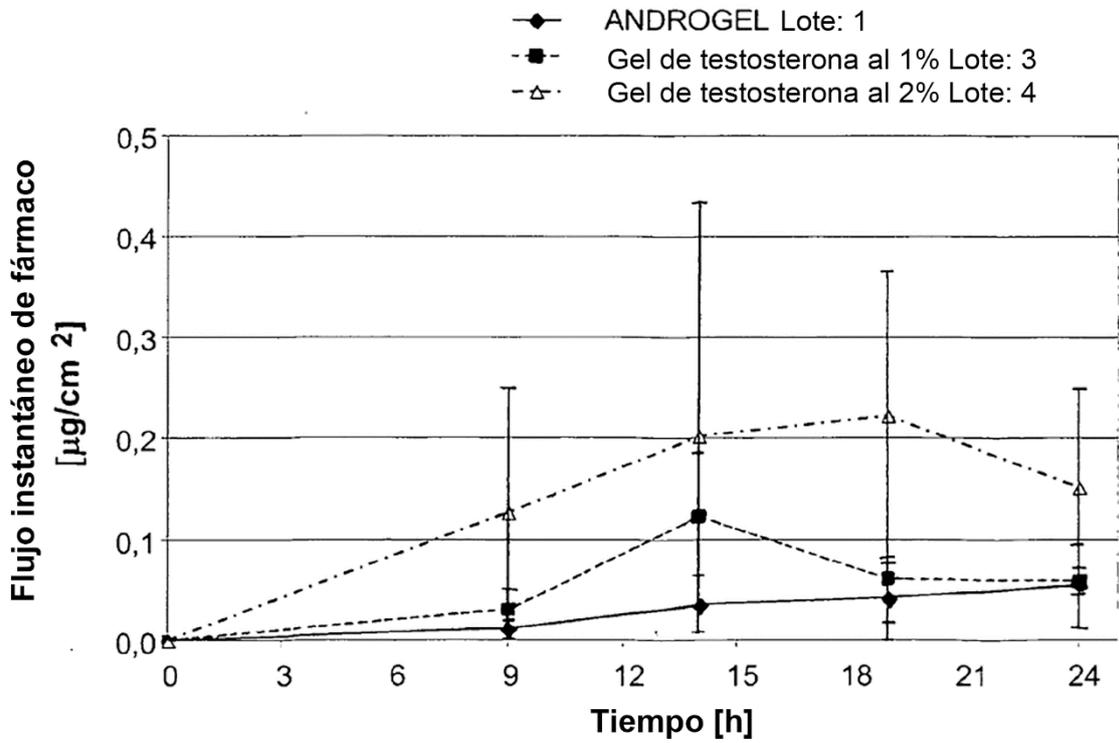


FIG. 6B

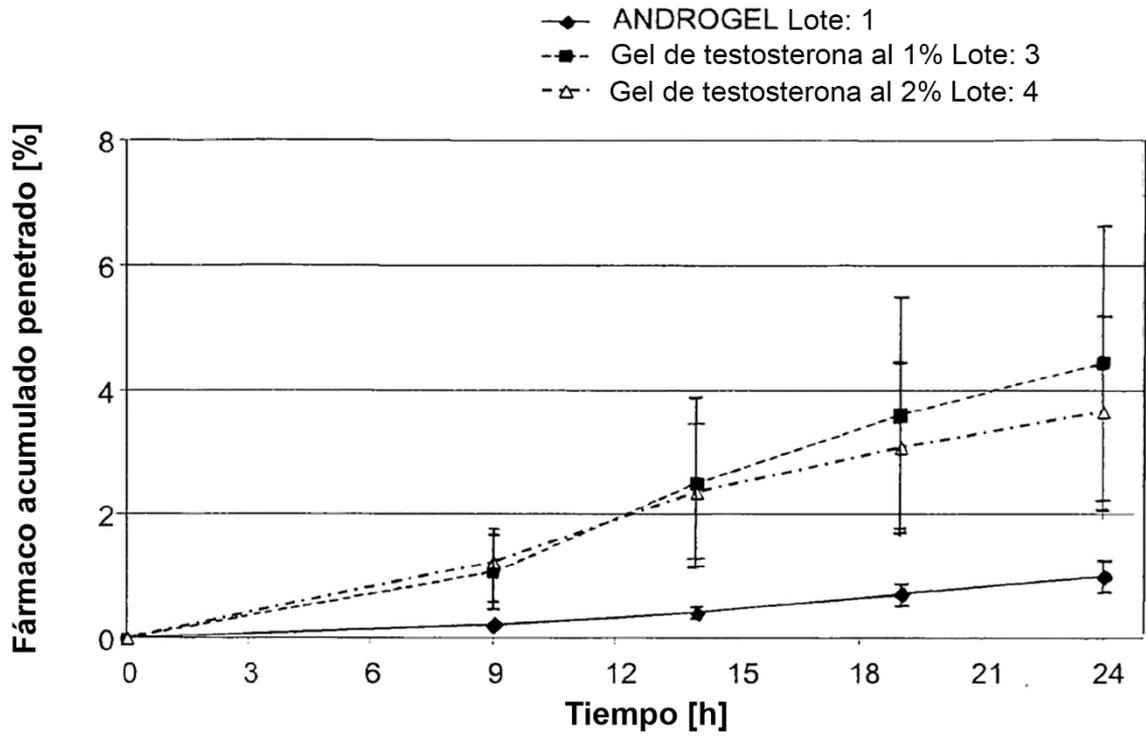


FIG. 7A

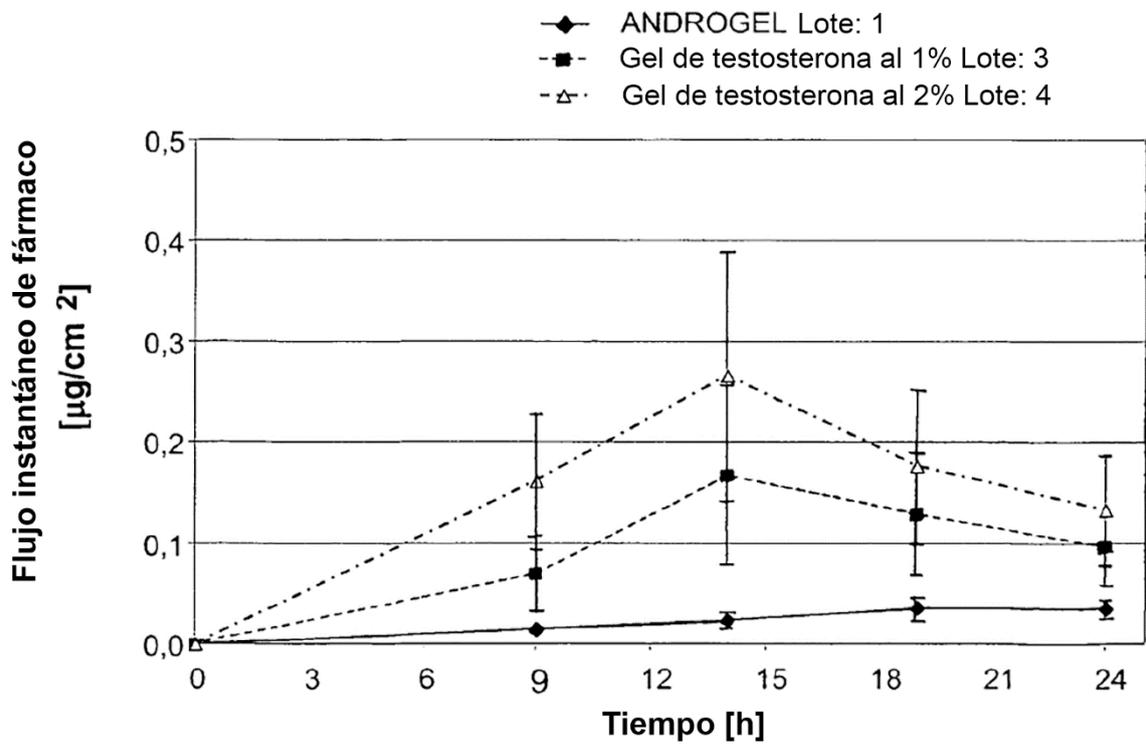


FIG. 7B

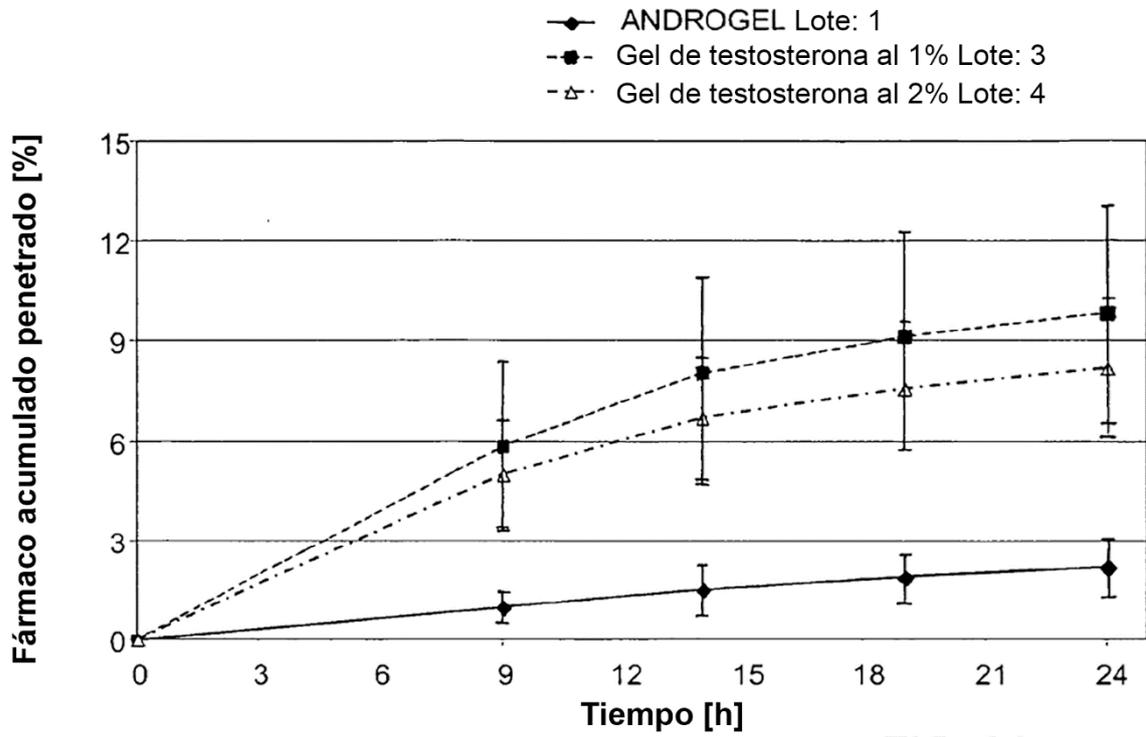


FIG. 8A

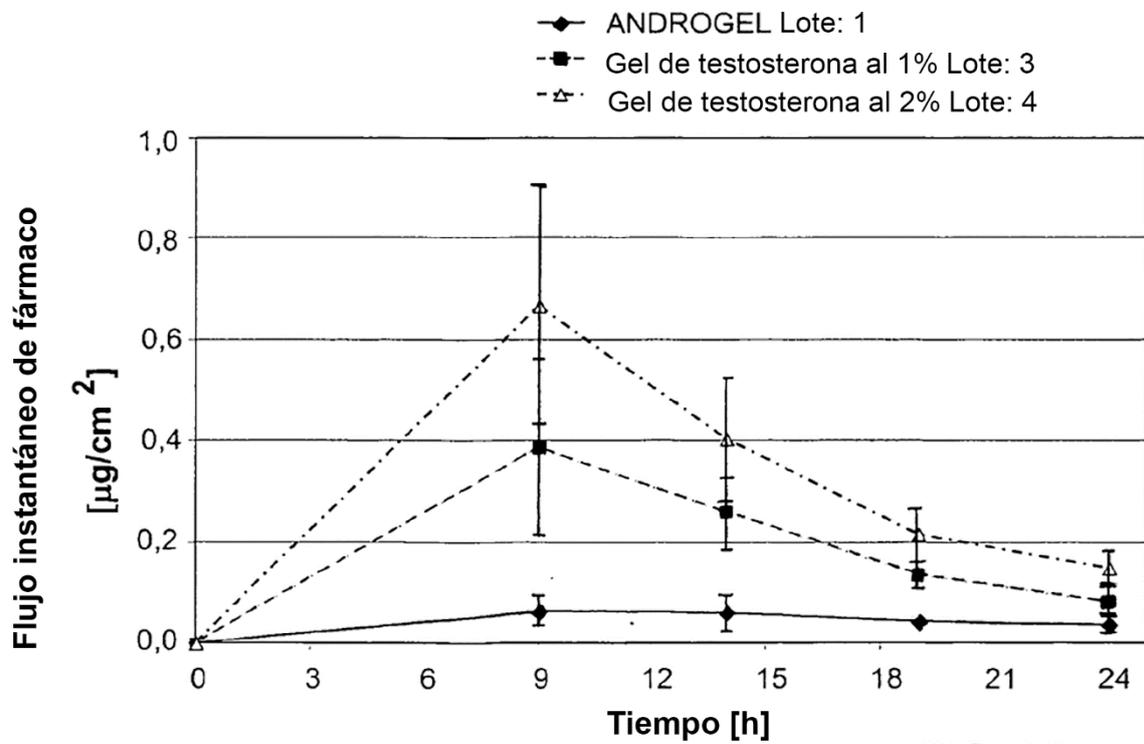


FIG. 8B

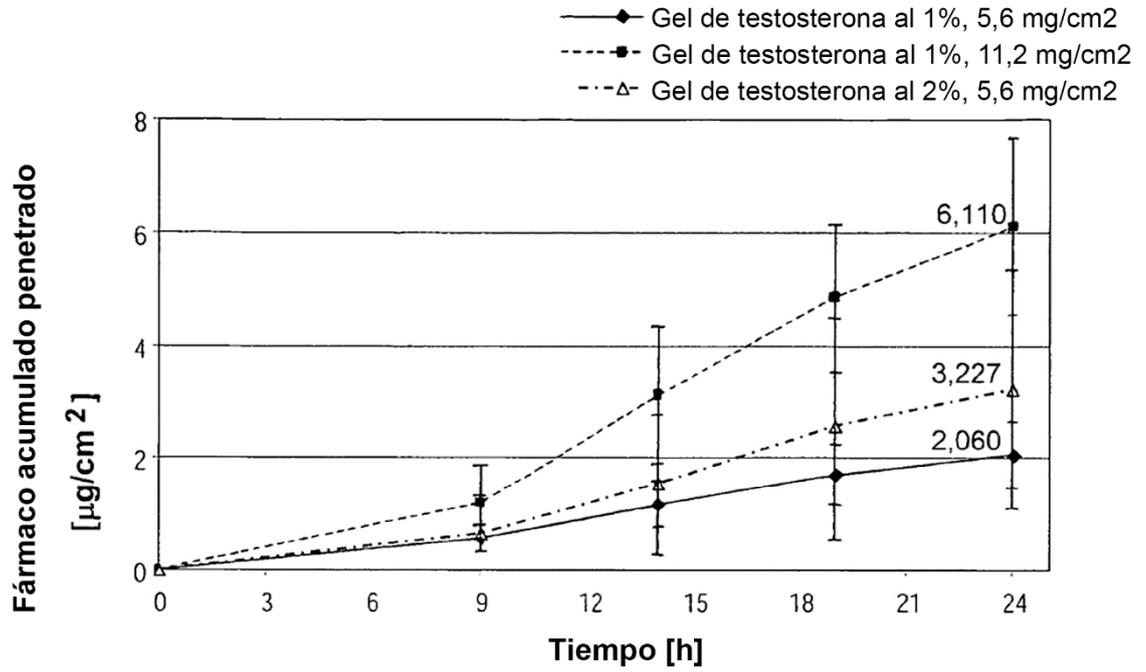


FIG. 9

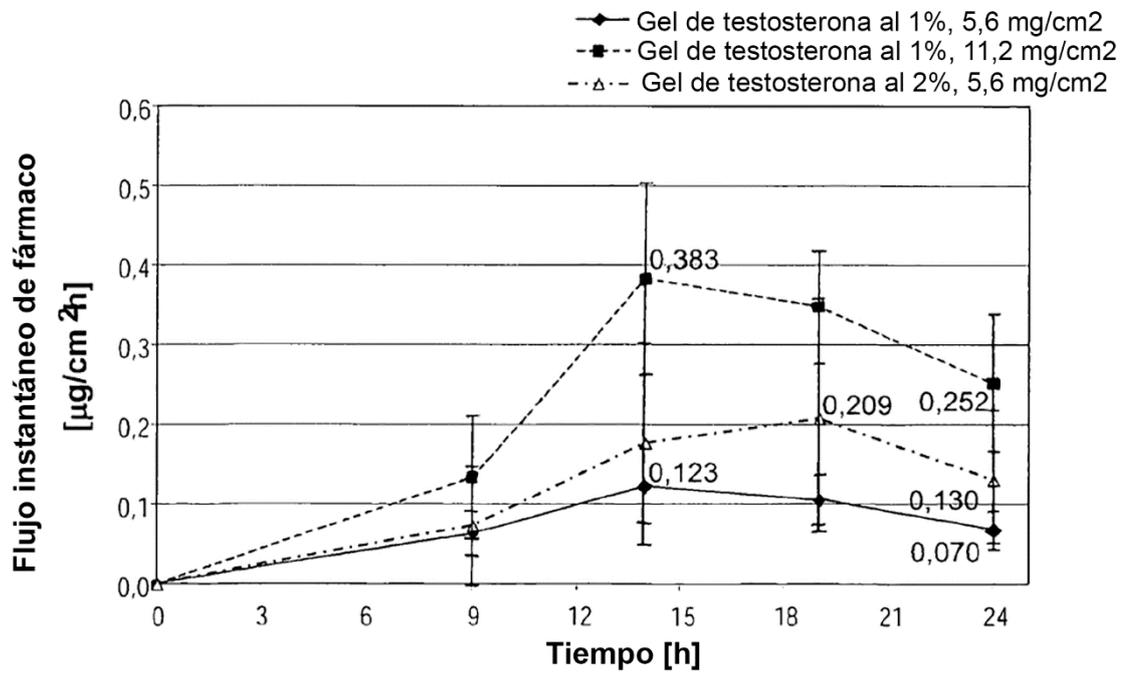


FIG. 10

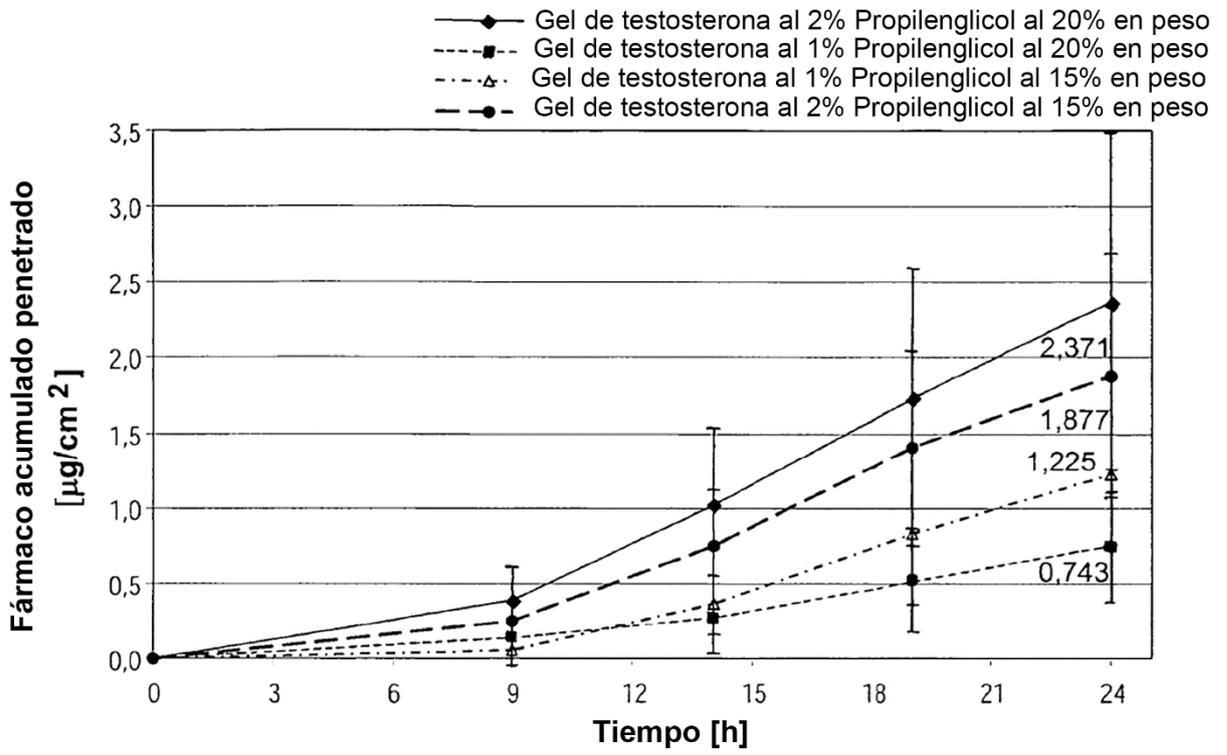


FIG. 11

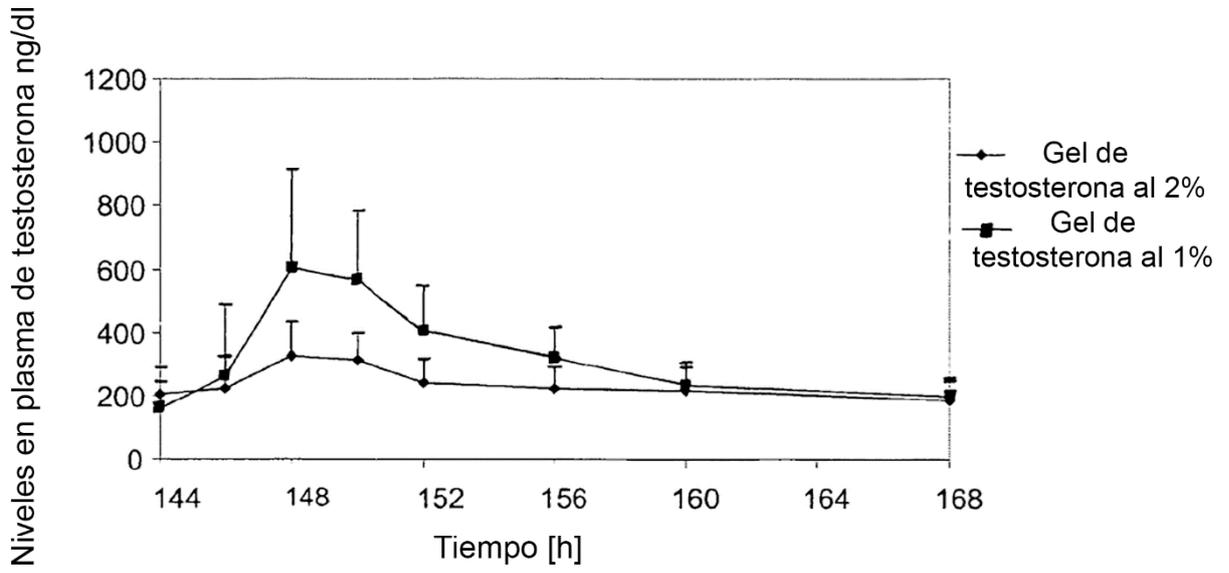


FIG. 12

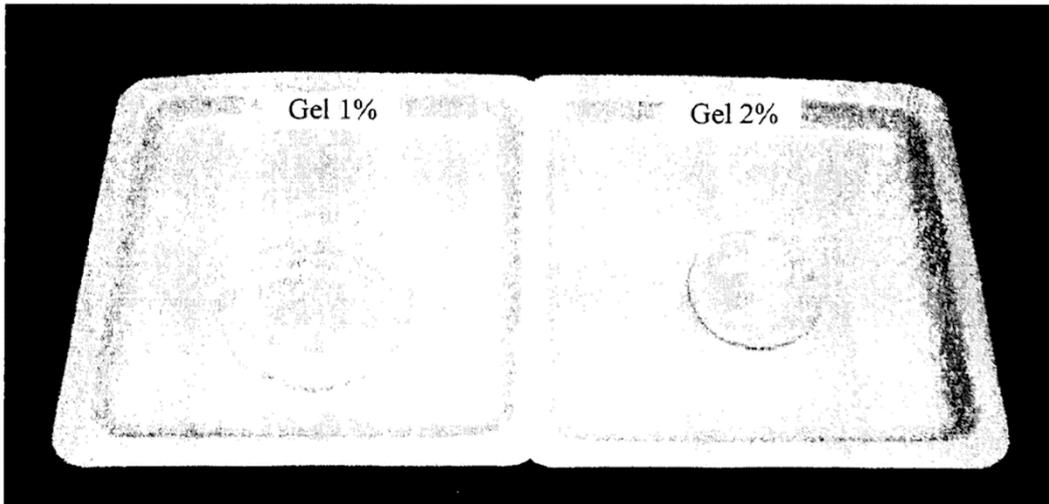


FIG. 13