

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 588**

51 Int. Cl.:

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2014 PCT/US2014/059443**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15054213**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2014 E 14852485 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3054957**

54 Título: **Modulación de hematocrito mediante inyección de testosterona a chorro asistida por aguja**

30 Prioridad:

07.10.2013 US 201361887643 P

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

23.03.2020

73 Titular/es:

**ANTARES PHARMA, INC. (100.0%)
100 Princeton South Corporate Center, Suite 300
Ewing, NJ 08628 , US**

72 Inventor/es:

**WOTTON, PAUL K. y
JAFFE, JONATHAN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 749 588 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).

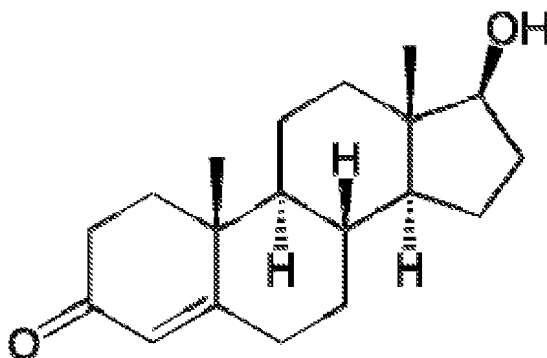
DESCRIPCIÓN

Modulación de hematocrito mediante inyección de testosterona a chorro asistida por aguja

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos número 61/887.643 presentada el 7 de octubre de 2013 titulada "Modulación de hematocrito mediante de inyección de testosterona a chorro asistida por aguja".

Antecedentes de la invención

- 10 La testosterona es una hormona esteroidea del grupo de los andrógenos. En general, los andrógenos promueven la síntesis de proteína y el crecimiento de los tejidos con receptores androgénicos. La testosterona es anabólica, lo que quiere decir que se acumula en el hueso y la masa muscular. La testosterona tiene la fórmula estructural siguiente:



- 15 El uso original y primario de la testosterona es para el tratamiento de varones que tienen una producción demasiado deficiente o no natural de testosterona endógena: varones con hipogonadismo. Sin embargo, a lo largo de los años, también se ha administrado testosterona para otros muchos trastornos, por ejemplo, para reducir la infertilidad, corregir la falta de libido o la disfunción eréctil, corregir la osteoporosis, promover la ampliación del pene, promover el crecimiento de altura, promover la estimulación de médula ósea, invertir los efectos de la anemia y la estimulación del apetito.

- 20 Hay varios métodos de aplicación de testosterona, incluyendo inyecciones hipodérmicas y cremas transdérmicas, geles y parches. Sin embargo, las inyecciones hipodérmicas suelen ser dolorosas, inconvenientes y aumentan el riesgo de policitemia. Las cremas transdérmicas, los geles y los parches son a menudo caros, producen acné e irritación de la piel en el lugar de administración, tienen pobre flexibilidad con administración diaria, y no proporcionan a algunos pacientes adecuados niveles de testosterona.

- 25 Consiguientemente, existe una necesidad urgente de métodos de administrar testosterona para obtener beneficios y mejoras sobre los métodos convencionales, por ejemplo, inyecciones hipodérmicas y cremas transdérmicas, geles y parches, de administrar testosterona a pacientes.

Resumen de la invención

- 30 En un aspecto, la presente invención proporciona un método de modular o controlar el nivel de hematocrito en la sangre de un sujeto, que es susceptible a un cambio en sus niveles de hematocrito en sangre en respuesta a un cambio en los niveles de testosterona en sangre. En algunas realizaciones, un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención incluye administrar a un sujeto que precise tal tratamiento testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma de tal manera que la concentración máxima de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la sangre (suero o plasma) del sujeto, después de la administración de una dosis de la testosterona o del éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma al sujeto (C_{max}), se mantenga a un valor de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl. En algunas realizaciones, un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención el sujeto tiene una edad de aproximadamente al menos 60 años. En algunas realizaciones, en un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención el sujeto tiene una edad de aproximadamente al menos 65 años. En algunas realizaciones, en un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención el sujeto tiene una edad de aproximadamente al menos 70 años. En algunas realizaciones, en un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención el sujeto tiene una edad de aproximadamente al menos 75 años. En algunas realizaciones, en un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención el sujeto tiene una edad de aproximadamente 60 años

a 75 años. En algunas realizaciones, en un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención el sujeto tiene una edad de aproximadamente 60 años a 70 años. En algunas realizaciones, en un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención el sujeto tiene una edad de aproximadamente 75 años.

5 En algunas realizaciones de un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención, el nivel de hematocrito producido en el sujeto se mantiene a o por debajo del hematocrito base, pero por debajo o aproximadamente a un nivel de hematocrito definido por la ecuación siguiente:

10 Hematocrito base + X*Hematocrito base,

donde X se selecciona de un valor de o aproximadamente de 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, o 0,6. En algunas realizaciones de un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención, el nivel de hematocrito producido en el sujeto después de una administración subcutánea de la dosis de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma no excede de un valor seleccionado de 54%, 60%, 65%, y 70%. En algunas realizaciones de un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención, el nivel de hematocrito producido en el sujeto después de una administración subcutánea de la dosis de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma no excede de un valor seleccionado de 46%, 50% y 60%. En algunas realizaciones de un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención, el nivel de hematocrito producido en el sujeto después de una administración subcutánea de la dosis de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma al sujeto se mantiene a o aproximadamente a un valor normal (por ejemplo, base), pero por debajo del nivel de hematocrito producido en el sujeto después de una administración intramuscular de la misma dosis de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 En algunas realizaciones de un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención, una administración subcutánea de la dosis de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma al sujeto produce un nivel de hematocrito que se mantiene a o aproximadamente a un valor normal (por ejemplo, base), pero por debajo de un nivel de hematocrito seleccionado del grupo que consta de 54%, 60%, 65% y 70%.

30 En algunas realizaciones de un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención, el sujeto es un varón. En algunas realizaciones de un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención, el sujeto es una hembra. En algunas realizaciones de un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención, el sujeto es un recién nacido.

35 En algunas realizaciones de un método de modular o controlar el nivel de hematocrito según la presente invención, la testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es administrado al sujeto a través de una inyección subcutánea usando un inyector de chorro asistido por aguja.

40 En una realización, la presente invención incluye un dispositivo de inyección, incluyendo un elemento de alojamiento que tiene un extremo distal y un extremo próximo, una cámara dispuesta dentro del elemento de alojamiento configurada para contener una cantidad de un medicamento sin conservante incluyendo testosterona, una aguja operativamente asociada con la cámara y que tiene una longitud suficiente para administrar el medicamento a un lugar de inyección a una profundidad por debajo de la piel de un paciente suficiente para minimizar el retroflujo, un pistón móvil dentro de la cámara, y una fuente generadora de fuerza capaz de proporcionar en el pistón una fuerza suficiente para expulsar de la cámara al menos una porción del medicamento a través de la aguja en menos de aproximadamente 20 segundos.

45 En otra realización, la presente invención incluye una composición incluyendo testosterona enantato y aceite de sésamo, estando presente la testosterona enantato a una concentración seleccionada del grupo que consta de aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 75 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 125 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 175 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 225 mg/ml, y aproximadamente 250 mg/ml.

50 En otra realización, la presente invención incluye una composición incluyendo testosterona enantato y aceite de sésamo, estando presente la testosterona enantato a una concentración seleccionada del grupo que consta de aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 75 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 125 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 175 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 225 mg/ml, y aproximadamente 250 mg/ml, donde la composición está sustancialmente libre de precipitado de testosterona enantato.

55 En otra realización, la presente invención incluye un método de administrar testosterona incluyendo administrar una composición sin conservante incluyendo una dosis unitaria de una testosterona o éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo farmacéuticamente aceptable subcutáneamente a un mamífero, donde,

después de la administración, el nivel de testosterona en plasma se mantiene entre aproximadamente 200 ng/dl y aproximadamente 1800 ng/dl durante un período de tiempo Z1.

5 En otra realización, la presente invención incluye un método de administrar testosterona incluyendo administrar una composición sin conservante incluyendo una dosis unitaria de testosterona o éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo farmacéuticamente aceptable subcutáneamente a un mamífero, donde después de la administración, el nivel de testosterona en plasma se mantiene a un nivel terapéuticamente efectivo durante un período de tiempo Z2 (por ejemplo, un período de tiempo prolongado durante el tratamiento).

10 **Breve descripción de los dibujos**

Estos y otros objetos, características y ventajas de la descripción serán evidentes por una consideración de la descripción detallada siguiente no limitativa considerada en unión con las figuras del dibujo, en las que:

15 La figura 1 es una vista lateral de un dispositivo de inyección según una realización de la presente descripción.

La figura 2 es una vista en sección transversal del dispositivo de inyección de la figura 1 en un estado de seguridad tomada a lo largo de la línea A-A.

20 La figura 3 es una vista ampliada de una porción de la sección transversal representada en la figura 2.

Las figuras 4A y 4B son vistas en perspectiva de un elemento de seguridad usado en conexión con el dispositivo de inyección de la figura 1.

25 La figura 5 es una vista en sección transversal adicional del dispositivo de la figura 1 en el estado de seguridad.

La figura 6A es una vista en sección transversal del dispositivo de inyección de la figura 1 en un estado preparado.

30 La figura 6B es una vista en sección transversal del dispositivo de inyección de la figura 1 al inicio de un estado de inyección.

La figura 6C es una vista en sección transversal del dispositivo de inyección de la figura 1 al final de un estado de inyección.

35 La figura 6D es una vista en sección transversal del dispositivo de inyección de la figura 1 en un estado bloqueado.

La figura 7 es una vista despiezada de un conjunto del protector de aguja, manguito y aro de bloqueo asociados con el dispositivo de inyección de la figura 1.

40 La figura 8 es una vista en perspectiva de un protector de aguja según una realización del inyector de la figura 1.

La figura 9 es una vista en sección transversal del tapón representado en la figura 1.

45 La figura 10 es un gráfico que representa la presión dentro de la cámara de líquido de una realización de un dispositivo de inyección según la presente descripción, en función del tiempo.

La figura 11 es una vista en sección transversal de una boquilla de inyección a chorro sin aguja.

50 La figura 12 es un gráfico que ilustra una realización de la presente descripción en la que la testosterona en suero presenta un máximo después de la inyección y posteriormente disminuye a un nivel terapéuticamente efectivo.

La figura 13 es una tabla que ilustra las concentraciones medias de testosterona en suero de minicerdo.

55 La figura 14 es un gráfico que ilustra la concentración de testosterona en suero en minicerdos del grupo 1 de la figura 13.

La figura 15 es un gráfico que ilustra la concentración de testosterona en suero en minicerdos del grupo 2 de la figura 13.

60 La figura 16 es un gráfico que ilustra la concentración de testosterona en suero con respecto a una inyección con autoinyector de 0,5 ml de 200 mg/ml de testosterona enantato en aceite de sésamo.

La figura 17 es un gráfico que ilustra la concentración de testosterona en suero con respecto a una inyección de aguja y jeringa de 0,5 ml de 200 mg/ml de testosterona enantato en aceite de sésamo.

65

La figura 18 es un gráfico que ilustra la concentración de testosterona en suero para una inyección con autoinyector de 0,5 ml de 100 mg/ml de testosterona enantato en aceite de sésamo.

5 Y la figura 19 es un gráfico que ilustra la concentración de testosterona en suero para una inyección de aguja y jeringa de 0,5 ml de 100 mg/ml de testosterona enantato en aceite de sésamo.

10 En todos los dibujos, los mismos números y caracteres de referencia, a no ser que se indique lo contrario, se usan para indicar características, elementos, componentes o porciones análogos de las realizaciones ilustradas. Además, aunque la presente descripción se describirá ahora en detalle con referencia a las figuras, se hace así en conexión con las realizaciones ilustrativas y no se limita por las realizaciones particulares ilustradas en las figuras.

Descripción detallada de la invención

15 Con referencia a los dibujos acompañantes, varias realizaciones de la presente invención se describen más plenamente a continuación. Algunas, pero no todas las realizaciones de la presente invención se muestran explícitamente. De hecho, varias realizaciones de la invención pueden realizarse de muchas formas diferentes y no se deberá interpretar limitada a las realizaciones expresamente descritas. Números análogos se refieren a elementos análogos en toda la memoria. Las formas singulares “un/uno/una” y “el/la” incluyen el singular y el plural a no ser que el contexto indique claramente lo contrario.

20 A. Definiciones

“Retroflujo”, en el sentido en que el término se usa en este documento, se refiere al escape de medicamento de un lugar de inyección durante y/o después de la inyección de un medicamento.

25 “Sustancialmente sin retroflujo”, en el sentido en que se usa en este documento, se refiere a una cantidad de retroflujo de una inyección, siendo la cantidad menos de aproximadamente 0,05 ml o menos de aproximadamente 6% del volumen total o menos de aproximadamente 6% del peso del medicamento. En una realización, “sustancialmente sin retroflujo” es una cantidad de retroflujo de o por debajo de una cantidad que no puede ser fácilmente detectada pasando un dedo por el lugar de inyección inmediatamente después de haber finalizado la inyección. En una realización, “sustancialmente sin retroflujo” es una cantidad de retroflujo tal que el efecto terapéutico de testosterona administrada por la inyección no es alterado materialmente. A modo de ejemplos no limitadores, la cantidad de retroflujo puede ser referenciada en un volumen líquido de una composición fluida que tiene una concentración específica de testosterona, o la cantidad de retroflujo puede referirse en términos de cantidad de testosterona (por ejemplo, mg de testosterona) presente en el volumen de retroflujo total o el número de pacientes inyectados de una población que experimentan retroflujo.

35 “Minimizar el retroflujo”, en el sentido en que el término se usa en este documento, es inhibir o evitar el retroflujo asociado con una inyección de medicamento, incluyendo, aunque sin limitación, reducir el número de pacientes que experimentan retroflujo asociado con una inyección

40 Un “conservante”, en el sentido en que el término se usa en este documento, se refiere a compuestos cuyo uso es conocido en la técnica para conservar una composición farmacéutica, tal como un medicamento. En el sentido en que se usa en este documento, el conservante se utiliza intencionadamente para contribuir a la estabilidad antimicrobiana y por ello posee actividad antimicrobiana. Las sustancias que típicamente no se consideran conservantes, o que no se utilizan típicamente para conservar otras composiciones, no están incluidas en esta definición.

45 “AUC” es la zona debajo de una curva que representa la concentración de un compuesto, tal como testosterona, o metabolito de la misma, en la sangre o plasma o suero de un paciente en función del tiempo después de la administración del compuesto al paciente. Por ejemplo, después de la administración de testosterona como se describe en este documento, la AUC de la testosterona puede determinarse midiendo su concentración o su metabolito en sangre usando métodos tales como cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), en varios intervalos de tiempo, y calculando la zona debajo de la curva de concentración en función del tiempo en sangre, plasma o suero. La curva de concentración en función del tiempo se denomina a veces el perfil farmacocinético. Los métodos adecuados para calcular la AUC a partir de una curva de concentración de medicamento en función del tiempo son conocidos en la técnica. Por lo tanto, una AUC para testosterona puede determinarse midiendo la concentración de testosterona en la sangre de un paciente después de la administración de la testosterona a un paciente.

60 “Biodisponibilidad” se refiere a la cantidad de un compuesto, tal como testosterona, que llega a la circulación sistémica de un paciente después de la administración del compuesto al paciente y puede determinarse evaluando, por ejemplo, la concentración del compuesto en sangre o plasma.

65 “Bioequivalente”, en el sentido en que el término se usa en este documento, se refiere a uno o varios intervalos de confianza de (a) la concentración máxima de un medicamento (por ejemplo, testosterona) en plasma sanguíneo de

un paciente después de la administración de una dosis del medicamento a un paciente (“ C_{max} ”) con un inyector, (b) el tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima del medicamento en plasma sanguíneo de un paciente después de la administración de una dosis del medicamento al paciente con un inyector (“ T_{max} ”), y (c) la zona debajo de la curva de la concentración del medicamento en plasma sanguíneo de un paciente después de la administración de una dosis del medicamento al paciente con el medicamento inyectado con inyector (“AUC”) cae entre aproximadamente 80% y aproximadamente 125% del medido intervalo de confianza del mismo medicamento distribuido por una alternativa ruta.

“Paciente” y “sujeto” incluyen independientemente mamíferos, tales como, por ejemplo, humanos.

“Aproximadamente” se entiende en el sentido del rango de + y - 10% del valor referenciado. Sin embargo, el uso de “aproximadamente” con referencia a un valor no excluye la posibilidad del valor referenciado solo. Por ejemplo, “aproximadamente 400” se entiende incluyendo plenamente tanto “400” como “de 360 a 440”.

B. Composiciones, métodos y realizaciones de la presente invención

La presente descripción abarca realizaciones de inyector y composiciones y métodos adecuados para uso solos o en combinación con las realizaciones de inyector.

I. Inyectores

En las jeringas hipodérmicas típicas se utiliza la fuerza de empuje de uno o varios dedos del usuario para administrar una inyección. En algunas realizaciones, los inyectores motorizados de la presente descripción están configurados para ayudar a un sujeto a administrar de forma repetible, exacta y rápida una formulación de testosterona a una profundidad preestablecida en cada inyección sin la necesidad de utilizar tal fuerza de empuje.

En algunas realizaciones, el inyector motorizado incluye un autoinyector, un inyector de chorro sin aguja, o un inyector de chorro asistido por aguja (colectivamente denominados “inyectores”).

Las realizaciones de autoinyector conocidas de inyectores motorizados utilizan una fuente de energía que produce presión de moderada a baja en la cámara de medicamento de modo que un medicamento contenido en la cámara de medicamento es disparado a velocidad lenta, similar a la presión y velocidad de una jeringa accionada con el dedo. En contraposición, las realizaciones de autoinyector de los inyectores motorizados de la presente descripción utilizan una fuente de energía que produce presión de moderada a alta en la cámara de medicamento de modo que un medicamento contenido en la cámara de medicamento es disparado a una velocidad rápida y es inyectado completamente a un sujeto en menos de aproximadamente 10 segundos. Otras realizaciones de los inyectores motorizados son los inyectores de chorro, que pueden ser asistidos por aguja o inyectores de chorro sin aguja. Las realizaciones de inyector de chorro pueden estar configuradas con una fuente de energía seleccionada para producir una presión alta en la cámara de medicamento para expulsar el medicamento con presión, fuerza y velocidad suficientes de modo que salga del inyector en forma de chorro de fluido. Como se describe con más detalle a continuación, mientras que un medicamento inyectado a un sujeto mediante un autoinyector o jeringa hipodérmica es administrado en un bolo típicamente cerca de la punta de la aguja de tal manera que puede producirse reflujos, el medicamento administrado desde un inyector de chorro es rociado rápidamente al tejido, típicamente a distancia de la punta de la aguja, y no deposita típicamente el medicamento en un bolo local en la punta de la aguja de tal manera que el retroflujos se minimiza. Los inyectores de chorro sin aguja utilizan presión y velocidad de inyección suficientes de modo que el chorro de fluido atraviesa la capa exterior de la piel, depositando el medicamento debajo. Los inyectores de chorro asistidos por aguja pueden utilizar presiones más bajas que los inyectores de chorro sin aguja porque emplean una aguja para atravesar la parte exterior de la piel, pero tienen presiones y velocidades que son suficientemente altas de modo que el medicamento sale de la punta de la aguja en forma de un chorro de fluido.

Algunas realizaciones de los inyectores aquí descritos son inyectores de un solo uso o dosis, configurados para administrar en un solo disparo todo el volumen del agente o agentes contenidos dentro de una cámara del inyector o dentro de un cartucho contenido dentro del inyector. En otras realizaciones, los inyectores están configurados para inyectar solamente una porción del contenido del inyector o un cartucho dentro del inyector y pueden usar mecanismos de ajuste de dosis para poder seleccionar el volumen de inyección a administrar en un disparo, u otros mecanismos para proporcionar una dosis ajustable. En cada una de las realizaciones anteriores, el inyector puede estar prellenado o configurado para recibir un cartucho que contenga la dosis de medicamento. Realizaciones alternativas están configuradas para poder llenarse, como es conocido en la técnica.

Los inyectores proporcionados por la presente descripción pueden ser utilizados por pacientes para autoinyectarse formulaciones de testosterona. Varios aspectos de la presente descripción se refieren a la autoinyección de formulaciones de testosterona por un sujeto sin la ayuda de un proveedor de asistencia sanitaria. En algunas realizaciones, los inyectores utilizan una aguja para inyectar formulaciones de testosterona a un tejido diana de un sujeto, tal como las realizaciones de autoinyector o inyector de chorro asistido por aguja, mientras que otras realizaciones son inyectores sin aguja y por ello no requieren una aguja para inyectar formulaciones de testosterona a un tejido diana de un sujeto. En algunas realizaciones, los inyectores pueden utilizar presión suficiente para

administrar formulaciones de testosterona de forma completa y rápida. En algunas realizaciones, los inyectores pueden utilizar presión suficientemente alta para administrar una o varias formulaciones de testosterona de forma completa y rápida en un chorro de fluido.

5 En algunas realizaciones, los inyectores motorizados proporcionados por la presente descripción no requieren ningún paso de cebado o preparatorio para que estén en condiciones de administrar una inyección, reduciendo o eliminando por ello la exposición de la formulación de testosterona al aire y/o la expulsión prematura de la formulación de testosterona por una aguja del inyector antes del disparo de administración. Por lo tanto, se reduce o elimina el riesgo de contacto con la formulación de testosterona contenida en el inyector, por parte del sujeto o por una persona no usuaria de los inyectores.

10 Un inyector adecuado para uso con la presente invención incluye el inyector expuesto en la solicitud, en tramitación, número de serie 61/763.395 titulada "Dispositivo inyector de choro asistido por aguja que tiene una fuerza de disparo reducida" y número de serie 61/776.283 titulada "Dispositivo inyector de choro asistido por aguja que tiene una fuerza de disparo reducida", cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

15 Con referencia a las figuras 1-5, se presenta una realización de un inyector según una realización de la presente descripción. La realización representada en estas figuras es un inyector de aguja y, dependiendo del muelle usado y del conducto de administración, incluyendo la aguja y salida de inyección, puede estar configurada como un autoinyector o un inyector de choro asistido por aguja. El inyector ilustrado 12 tiene un elemento de alojamiento exterior 14 configurado para que el usuario pueda manejar el inyector 12 y que aloja sustancialmente la mayor parte de los componentes representados en la figura 2. En algunas realizaciones, el alojamiento exterior 14 está formado de dos porciones de acoplamiento 14a, 14b que pueden estar configuradas para unirse una a otra por un encaje por salto o a presión o usando adhesivos, soldadura o análogos. El alojamiento 14 incluye una cámara de medicamento 22 que está configurada para almacenar y dispensar uno o varios medicamentos líquidos, tales como, por ejemplo, una formulación de testosterona. En la realización representada en la figura 2, la cámara de medicamento 22 está formada en una jeringa prellenada 18 que encaja dentro del alojamiento 14, pero se puede usar otros tipos de cámaras de fluido, incluyendo tipos conocidos de cartuchos que pueden estar prellenados, ser rellenables o análogos con el medicamento o medicamentos. Además, la cámara de medicamento 22 puede estar formada integralmente dentro del alojamiento 14.

20 En una realización, una porción de tapón de una jeringa prellenada, u otra porción de la jeringa prellenada diseñada para contribuir a contener el medicamento contenido dentro de la jeringa prellenada, se hace de un material químicamente resistente a uno o varios constituyentes contenidos en la jeringa prellenada. En una realización, un tapón adecuado ha minimizado o reducido el material lixiviable o extraíble y/o es resistente a uno o varios de ácidos, bases, hidrocarbonos, aceites, lípidos, hidratos de carbono u oxígeno. Los ejemplos no limitadores de tapones adecuados incluyen caucho físicamente modificado, caucho químicamente modificado, teflón, y materiales recubiertos con teflón. En una realización, un tapón está compuesto de cualquier material que mejore la estabilidad del tapón y/o su función para la contención de una composición a base de aceite, y, en particular, en comparación con la función de un tapón de caucho estándar usado para contener la misma composición a base de aceite.

25 En la realización representada, un elemento de seguridad 80 está situado en el extremo próximo del alojamiento exterior 14 y está fijado extraíblemente a él por una pluralidad de lengüetas que se extienden a través de aberturas de adaptación formadas en el alojamiento exterior 14 para formar un encaje a presión entre el elemento de seguridad 80 y el alojamiento exterior 14. El elemento de seguridad 80 está configurado para evitar o reducir la probabilidad de disparo no intencionado del dispositivo de inyección durante, por ejemplo, el transporte o el manejo del inyector 12. El usuario del inyector 12 puede quitar el elemento de seguridad 80 para permitir el uso sin restricciones del inyector 12. Se pueden formar realizaciones alternativas de los inyectores sin elemento de seguridad 80.

30 En otra realización, un manguito 16 está alojado dentro del alojamiento 14, y montado en él, y actúa como un elemento de soporte de jeringa. En algunas realizaciones, el manguito 16 está configurado para sujetar y colocar una jeringa prellenada 18, carpula u otro depósito del tipo conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, una jeringa prellenada BD Hypak™ (Becton, Dickinson and Company). Un ejemplo de una jeringa prellenada adecuada para uso en las realizaciones ilustradas es una que está disponible en varios tamaños y volúmenes, tal como la Becton Dickinson Hypak™. En algunas realizaciones, el vidrio del cuerpo de jeringa puede estar adherido a la aguja. La utilización de una jeringa prellenada facilita el manejo del medicamento cuando se monta el inyector, y hay un amplio bagaje de conocimientos sobre cómo guardar y manejar los medicamentos en una jeringa prellenada. En algunas realizaciones, el manguito 16 está fijado sustancialmente al alojamiento 12, tal como con broches, un adhesivo, una soldadura, u otro montaje conocido. La jeringa prellenada 18 puede tener una porción de depósito 20 que define en su interior una cámara de medicamento 22, que está prellenada con un medicamento inyectable tal como, por ejemplo, una formulación de testosterona. En otras realizaciones, el recipiente de medicamento y la cámara los proporcionan otras estructuras, tal como una cámara que puede ser integral con el alojamiento o sujetarse en él, un hub de aguja 32, u otra porción de salida de inyección del inyector, por ejemplo. En el extremo distal de la jeringa prellenada 18 hay una aguja de asistencia de inyección 24. En algunas realizaciones, la longitud de la aguja 24 es menos de 5 mm. En una realización, la longitud de la aguja 24 es mayor de 5 mm. En una realización, la longitud de

la aguja 24 es menos de 10 mm. En una realización, la longitud de la aguja 24 es más de 10 mm. En una realización, la longitud de la aguja 24 es menos de 20 mm. En una realización, la longitud de la aguja 24 es más de 20 mm. En otras realizaciones, la longitud de la aguja 24 es aproximadamente 1 mm, aproximadamente 2 mm, aproximadamente 3 mm, aproximadamente 4, aproximadamente 5 mm, aproximadamente 6 mm, aproximadamente 7 mm, aproximadamente 8 mm, aproximadamente 9 mm, aproximadamente 10 mm, o cualquier rango determinable a partir de las longitudes anteriores (por ejemplo, aproximadamente 4 mm a aproximadamente 6 mm, o aproximadamente 8 mm a aproximadamente 10 mm). La aguja 24 tiene una punta de inyección 26 configurada como es conocido en la técnica para penetrar el tejido de un paciente que, en algunas realizaciones, es la piel. Un agujero de aguja se extiende a través de la aguja 24, como es conocido en la técnica. El agujero está en comunicación de fluido con el medicamento de la cámara de medicamento 22 y está abierto en la punta de la aguja 26 para inyectar el medicamento.

En un extremo próximo de la cámara de medicamento 22, enfrente de la aguja 24, hay un émbolo 28 que sella el medicamento en la cámara de medicamento 22. En algunas realizaciones, una pared de jeringa incluye una porción tubular que, en algunas realizaciones, está cerrada en un extremo distal y abierta en un extremo próximo, definiendo la cámara de medicamento 22. El émbolo 28 se recibe deslizantemente en la porción tubular. La jeringa prellenada 18 está configurada de tal manera que, cuando el émbolo 28 sea desplazado en una dirección distal, el volumen de la cámara de medicamento 22 disminuya, expulsando el medicamento de la cámara 22 a través del agujero de aguja 24. En el extremo distal de la cámara de medicamento 22 hay una porción de hub de aguja 32 en la que está montada la aguja. Una pestaña de jeringa 35 se extiende radialmente desde el extremo próximo de la pared de jeringa. En realizaciones de inyector que utilizan cartuchos, carpulas u otros recipientes que definen una cámara para contener el medicamento, la aguja puede estar conectada por fluido con la cámara de manera diferente, por ejemplo, por conexión directa al cartucho, carpula u otro recipiente, o por conexión a otra porción del inyector, tal como su alojamiento, por un hub de aguja separado.

En la realización ilustrada en la figura 2, la jeringa prellenada 18 tiene un cuerpo de jeringa 36 donde la pestaña 35, la pared de jeringa y la porción de hub 32 son de construcción unitaria. En algunas realizaciones, el material incluyendo el cuerpo de jeringa 36 es vidrio, pero se puede usar otros materiales tales como, por ejemplo, plástico o metal, en otras realizaciones. Para colocar radialmente el extremo distal de la jeringa prellenada 18, en algunas realizaciones el manguito 16 tiene una porción de agujero estrechada 51 que puede estar configurada para contactar el exterior de la pared de jeringa. La porción de agujero estrechada 51 se puede hacer de un material elástico, tal como un elastómero, o se puede hacer de forma unitaria con el resto del manguito 16, por ejemplo, con una serie de dedos resilientes-flexibles alineados radialmente. Adicionalmente, la porción próxima de la jeringa 18 puede mantenerse en posición con un dispositivo amortiguador 33, que, en algunas realizaciones, se coloca en el lado próximo del cuerpo de jeringa 36 axialmente, y absorbe los choques del impacto de un disparo repentino del pistón 60, por ejemplo, en realizaciones de inyector de chorro, que producen presiones elevadas en la cámara de medicamento 22 o el recipiente 20.

Un mecanismo de disparo también puede estar alojado dentro del alojamiento 14. En algunas realizaciones, el mecanismo de disparo incluye un alojamiento interior 54 que puede ir montado en el alojamiento exterior 14, por ejemplo, por salto, un adhesivo, soldadura u otro montaje conocido. Salientes de gatillo 56 se extienden hacia dentro desde el extremo próximo del alojamiento interior 54 y son empujados elásticamente hacia fuera. Los salientes de gatillo 56 son recibidos en un rebaje 58 del pistón 60 en asociación de bloqueo con él para evitar el movimiento distal del pistón 60 antes de disparar el dispositivo. El pistón 60 es movido hacia el extremo distal del inyector 10 por una fuente de energía, que, en algunas realizaciones, es un muelle de compresión 52, aunque en otras realizaciones se pueden utilizar otras fuentes de energía adecuadas tales como elastómero o muelles de gas comprimido, o un generador de gas. Un ejemplo de un muelle de compresión 52 adecuado para uso con inyectores de la presente descripción es un muelle helicoidal. Las realizaciones alternativas también pueden usar otros mecanismos de disparo adecuados, como es conocido en la técnica.

En una realización, la invención incluye un conjunto de pistón excéntrico, como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos número 13.184.229, que se incorpora por referencia en su totalidad a este documento.

Puede proporcionarse un alojamiento de retén 64 fuera del alojamiento interior 54 para retener los salientes de gatillo 56 en la asociación de bloqueo en el rebaje 58 para mantener el pistón 60 en la posición próxima hasta que el gatillo sea accionado. El retén 64 puede deslizarse dentro del alojamiento exterior 14 con respecto al alojamiento interior 54, en algunas realizaciones en una dirección axial, y, en algunas realizaciones, el retén 64 rodea el alojamiento interior 54. En algunas realizaciones, el retén 64 puede moverse libremente con relación al alojamiento exterior 14 y solamente está fijado en posición, después de la extracción del elemento de seguridad 80, por la presión ejercida sobre él por los salientes de gatillo 56. En varios aspectos, no hay nada que empuje el alojamiento de retén 54 alejándolo del extremo próximo del alojamiento exterior 14, incluyendo muelles o análogos. Las realizaciones alternativas pueden utilizar un recipiente de medicamento que es desplazado hacia delante cuando el dispositivo es activado para perforar la piel con la aguja, y algunas realizaciones utilizan mecanismos de disparo que son activados por un botón en otra parte del inyector, tal como en el extremo próximo o en un lado del alojamiento, como es conocido en la técnica.

El alojamiento 14 puede tener un protector de aguja 66 móvil con respecto al alojamiento exterior 14. En la realización del protector de aguja 66 representado en la figura 2, el protector de aguja 66 está en una posición de protección, en la que la aguja 24 está colocada dentro del protector 66. Una arista 65 (figura 8) contacta una superficie interior del alojamiento exterior 14 con el fin de mantener el protector de aguja 66 dentro del alojamiento 14 cuando el protector de aguja 66 se extiende plenamente a la posición de protección. El protector de aguja 66 puede ser retráctil, en algunas realizaciones, al alojamiento exterior 14, en una dirección próxima a una posición de inyección, en la que la punta de la aguja 26 y una porción de extremo de la aguja 24 están expuestas, como se representa en las figuras 6B y 6C, para introducción en un paciente. En algunas realizaciones, el movimiento próximo del protector 66 se evita en la posición de inyección.

El protector de aguja 66 puede estar asociado con el retén 64 de tal manera que, cuando el protector 66 es desplazado próximamente, desliza el retén 64 en una dirección próxima para liberar los salientes de gatillo 56 del rebaje 58. En algunas realizaciones, el retén 64 tiene una porción de retención 68 que contacta el alojamiento interior 54 en asociación para empujar y mantener los salientes de gatillo 58 colocados en la asociación de bloqueo con el pistón 60 antes de disparar el inyector 12. En algunas realizaciones, cuando el retén 64 desliza próximamente por la retirada del protector 66 a la posición de inyección, la porción de retención 68 desliza más allá de la porción del alojamiento interior 54 que contacta, y los salientes de gatillo 56 se flexionan alejándose del rebaje 58 del pistón 60, dejando que los salientes de gatillo 56 se desplacen radialmente hacia fuera del rebaje 58 y, por lo tanto, de la asociación de bloqueo. Cuando esto sucede, el muelle 52 empuja el pistón 60 contra el émbolo 28 para movimiento distal en el inyector 12.

En algunas realizaciones, puede fijarse un capuchón 110 en el extremo distal del inyector 12 con el fin de cubrir el protector de aguja 66 y evitar su desplazamiento accidental durante el transporte o durante el manejo antes de la inyección. El capuchón 110 puede fijarse al extremo distal del alojamiento exterior 14 por encaje a presión, ajuste roscado o análogos. En algunas realizaciones, el capuchón 110 puede incluir un par de salientes 112 que se extienden hacia dentro (figura 9), los cuales forman una arista que mira distalmente 114. En tales realizaciones, el protector de aguja 66 se puede formar con un par de pestañas que se extienden radialmente 67 (figura 8) que están configuradas para contactar las aristas distales 114 del saliente 112 para fijar el capuchón 110 al inyector 12. En algunas realizaciones, el borde superior 116 (figura 9) del capuchón 110 puede contactar el extremo distal del alojamiento exterior 14 de tal manera que las aristas distales 114 del saliente 112 se mantengan contra las pestañas 67. Esta disposición del capuchón 110 evita la compresión del protector de aguja 66 próximamente al alojamiento, puesto que el capuchón 110 está yuxtapuesto entre el protector 66 y el alojamiento, fijando el protector de aguja 66 en la posición de protección para ayudar a evitar el disparo accidental del mecanismo de inyección.

En algunas realizaciones, el capuchón 110 puede sacarse del inyector 12 retorciendo el capuchón 110 con relación al alojamiento 14 de tal manera que los salientes 112 salgan de alineación con las pestañas 67, lo que permite mover el capuchón 110 distalmente alejándolo del protector de aguja 66. Para evitar la extracción accidental del capuchón 110 del inyector 12 debido a torsión inadvertida del capuchón 110, en algunas realizaciones el capuchón 110 engancha el alojamiento 14 y/o el protector de aguja 66 precisando una fuerza inicialmente elevada, por ejemplo, requiriendo que el capuchón 110 salte alejándose de su posición cerrada antes de completar la rotación para quitar el capuchón 110. Por ejemplo, el borde superior 116 del capuchón 110 puede estar inclinado, como se representa en la figura 9. La inclinación puede incluir una curva, como se representa, pero generalmente el borde 116 puede tener un borde 118 que es más alto que el otro borde 120. En algunas realizaciones, el extremo distal del alojamiento exterior 14 puede tener un perfil que corresponde al del borde superior 118 del capuchón 110. Esta disposición requiere la deflexión de capuchón 110 para permitir su torsión e incrementa la fuerza necesaria para hacer que el capuchón 110 gire con relación al protector de aguja 66. En una realización alternativa, el capuchón 110 puede tener una asociación enroscada o excéntrica con las pestañas 67, o puede tener otra disposición con ellas de modo que el capuchón 110 se quite por rotación.

El capuchón 110 puede unirse al inyector 12 durante su montaje. Esto se puede hacer alineando adecuadamente el capuchón 110 y retorciéndolo con relación al protector de aguja 66 mientras se aplica una fuerza dirigida próximamente a él de tal manera que los salientes 112 se desplacen detrás de las pestañas 67. Alternativamente, las pestañas 67 pueden estar estructuradas de modo que puedan desviarse hacia dentro colocándolas en una lengüeta correspondiente 69 formada en el protector de aguja 66. En tal realización, el capuchón 110 puede ponerse sobre el protector de aguja 66 antes del montaje del muelle 72, puesto que el muelle 72 puede interferir con la deflexión hacia dentro de las pestañas 67. Alternativamente, el capuchón 110 puede ser elásticamente deformable para que el capuchón 110 pueda ser empujado sobre el protector de aguja 66 de tal manera que los salientes 112 pasen por encima de las pestañas 67.

En algunas realizaciones, el protector de aguja 66 puede ser empujado elásticamente distalmente hacia la posición de protección por el muelle de compresión helicoidal 72. Además, el protector de aguja 66 puede tener una abertura axial 74 para que la aguja 24 pueda pasar a su través, y que puede estar dimensionada según el tipo de inyector deseado. En algunas realizaciones, la construcción del inyector 12 permite al usuario empujar el extremo distal del inyector 12 contra la piel del paciente, empujando la aguja 24 a la piel en una posición de introducción, sustancialmente a la misma velocidad que el inyector 12 es empujado a la piel. Una vez que la aguja 24 está

completamente insertada en un punto de introducción a una profundidad de penetración deseada, el mecanismo de disparo se dispara haciendo que el inyector 12 inyecte el medicamento a un lugar de inyección.

5 En algunas realizaciones, por ejemplo, para inyección subcutánea usando un inyector de chorro asistido por aguja, el protector de aguja 66 puede estar configurado para permitir la introducción de la aguja 24 a una profundidad de penetración en la piel que es de hasta aproximadamente 5 mm por debajo de la superficie de la piel. En algunas realizaciones, la profundidad de penetración es de aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 1,0 mm, aproximadamente 1,5 mm, aproximadamente 2,0 mm, aproximadamente 2,5 mm, aproximadamente 3,0 mm, aproximadamente 3,5 mm, aproximadamente 4,0 mm, aproximadamente 4,5 mm, aproximadamente 5,0 mm, aproximadamente 5,5 mm, aproximadamente 6 mm, aproximadamente 6,5 mm o cualquier rango determinable a partir de las profundidades precedentes (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2,0 mm o de aproximadamente 3,5 mm a aproximadamente 5,5 mm). En otra realización, la distancia que la punta de la aguja 26 se extiende más allá del protector de aguja 66 o la superficie distal del protector de aguja 66 que contacta la piel es de hasta aproximadamente 5 mm. En algunas realizaciones, la distancia que la punta de la aguja 26 se extiende más allá del protector de aguja 66 o la superficie distal del protector de aguja 66 que contacta la piel es de aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 1,0 mm, aproximadamente 1,5 mm, aproximadamente 2,0 mm, aproximadamente 2,5 mm, aproximadamente 3,0 mm, aproximadamente 3,5 mm, aproximadamente 4,0 mm, aproximadamente 4,5 mm, aproximadamente 5,0 mm, aproximadamente 5,5 mm, aproximadamente 6 mm o cualquier rango determinable a partir de las profundidades precedentes (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2,0 mm o de aproximadamente 3,5 mm a aproximadamente 5,5 mm).

25 En otra realización, tal como para inyección intramuscular usando un inyector de chorro asistido por aguja, el inyector 12 puede estar configurado para poder introducir la aguja 24 en el paciente a una profundidad de penetración en la piel, o alternativamente más allá de la superficie distal del protector de aguja 66, una distancia de hasta aproximadamente 20 mm. En algunas realizaciones, el inyector 12 puede estar configurado para poder introducir la aguja 24 en el paciente a una profundidad de penetración en la piel, o alternativamente más allá de la superficie distal del protector de aguja 66, una distancia de aproximadamente 0,5 mm, aproximadamente 1,0 mm, aproximadamente 1,5 mm, aproximadamente 2,0 mm, aproximadamente 2,5 mm, aproximadamente 3,0 mm, aproximadamente 3,5 mm, aproximadamente 4,0 mm, aproximadamente 4,5 mm, aproximadamente 5,0 mm, aproximadamente 5,5 mm, aproximadamente 6 mm, aproximadamente 6,5 mm, aproximadamente 7,0 mm, aproximadamente 7,5 mm, aproximadamente 8,0 mm, aproximadamente 8,5 mm, aproximadamente 9,0 mm, aproximadamente 9,5 mm, aproximadamente 10,0 mm, aproximadamente 10,5 mm, aproximadamente 11,0 mm, aproximadamente 11,5 mm, aproximadamente 12,0 mm, aproximadamente 12,5 mm, aproximadamente 13,0 mm, aproximadamente 13,5 mm, aproximadamente 14,0 mm, aproximadamente 14,5 mm, aproximadamente 15,0 mm, aproximadamente 15,5 mm, aproximadamente 16,0 mm, aproximadamente 16,5 mm, aproximadamente 17,0 mm, aproximadamente 17,5 mm, aproximadamente 18,0 mm, aproximadamente 18,5 mm, aproximadamente 19,0 mm, aproximadamente 19,5 mm, aproximadamente 20,0 mm, o cualquier rango determinable a partir de las profundidades precedentes (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 20,0 mm o de aproximadamente 3,5 mm a aproximadamente 15,5 mm). Pueden seleccionarse otras longitudes de exposición de la aguja 24 para inyección a chorro a diferentes profundidades debajo de la piel, con una longitud de penetración general de entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 20 mm. En estas realizaciones, el protector de aguja 66 puede estar configurado para retirarse de una posición de protección, en algunas realizaciones cubriendo toda la aguja, a una posición de inyección, en la que está expuesta la longitud deseada de la punta 26 de la aguja 24.

45 En una realización, el dispositivo de inyección puede incluir un aro que rodea la aguja y define una cavidad de aro, teniendo el aro una superficie periférica situada y hacia delante, de contacto con la piel, que rodea, es discontinua y está radialmente espaciada de la aguja y del lugar de inyección por una zona que es suficientemente grande para que la piel del paciente pueda moverse a la cavidad de aro para colocar adecuadamente la aguja para que penetre en el paciente para la administración intradérmica de la sustancia al lugar de inyección permitiendo la difusión de la sustancia inyectada debajo de la piel, inhibiendo o evitando al mismo tiempo que la contrapresión dentro de la piel expulse la sustancia a través del lugar de inyección. Un ejemplo de tal realización puede verse en la Patente de Estados Unidos número 8.162.886, que se incorpora por referencia en su totalidad a este documento.

55 El elemento de seguridad 80 puede fijarse extraíblemente al extremo distal del alojamiento exterior 14 y puede incluir una porción de cuerpo 84 y un par de patas elásticamente flexibles 82 que se extienden desde él (figuras 4A y 4B). Las patas 82 están configuradas de modo que se extiendan a agujeros o ranuras correspondientes 15 formados en la superficie próxima del alojamiento exterior 14 y pueden estar conformadas para proporcionar un ajuste a presión dentro de las ranuras 15 para retener el elemento de seguridad 80 en el alojamiento 14. Las patas 82 pueden ser empujadas hacia fuera y también pueden incluir lengüetas 86 dispuestas en sus superficies exteriores para enganchar el interior del alojamiento exterior 14 en la posición de ranuras 15 para mayor retención del elemento de seguridad 80 sobre el alojamiento exterior 14. En algunas realizaciones, las patas 82 están conformadas para que el usuario pueda sacar el elemento de seguridad 80 del alojamiento exterior 14, cuando desee efectuar una inyección. En algunas realizaciones, sin embargo, las patas 82 evitan que el elemento de seguridad 80 sea desalojado accidental o involuntariamente de su unión al alojamiento exterior 14.

65

Las patas 82 contactan (figura 3) la superficie proximal de la porción de retención 64 cuando están adecuadamente montadas en el alojamiento exterior 14 para impedir o evitar el empujón u otro movimiento de la porción de retención 64 en la dirección próxima, que haría que el mecanismo de inyección se disparase. En algunas realizaciones, las patas 82 están configuradas en relación al alojamiento 14 y el mecanismo de disparo del inyector 12 de tal manera que la fuerza necesaria para que la porción de retención 64 expulse las patas 82 de las ranuras 15 sea suficiente para evitar que la porción de retención 64 sea sacada de la posición debido a la vibración durante el transporte o por un choque brusco durante el transporte o el manejo producido por la caída del inyector 12. Pueden usarse elementos de seguridad alternativos para evitar el disparo inadvertido del inyector 12.

En una realización en la que el inyector 12 está configurado como un inyector de chorro asistido por aguja, el muelle 72 y la jeringa prellenada 18 pueden estar configurados para inyectar a chorro un medicamento tal como una formulación de testosterona. Así, el muelle 72 aplica en el émbolo 28 una fuerza que puede ser suficiente para elevar la presión dentro de la cámara de medicamento 22 a un nivel suficientemente alto para expulsar el medicamento de la aguja 24 como un chorro de fluido. En varias realizaciones, la inyección a chorro es una inyección de medicamento desde la punta de la aguja 26 del inyector 12 con suficiente velocidad y fuerza para llevar el medicamento a posiciones alejadas de la punta de la aguja 26.

Varias realizaciones del inyector de chorro, tanto asistido por aguja como sin aguja, tienen una fuente de energía seleccionada para producir una presión alta en la cámara de medicamento 22 para expulsar de ella el medicamento con fuerza y velocidad suficientes para que salga del inyector 12 como un chorro de fluido. Se considera que los inyectores de chorro administran medicamentos rápidamente en una zona superficial más grande debajo de la piel del sujeto, "rociando" esencialmente los medicamentos a un sujeto de forma subcutánea, exponiendo por ello rápidamente una zona superficial más grande del tejido diana del sujeto a los medicamentos. Cuando es administrado por un autoinyector, un medicamento sale típicamente del autoinyector y se deposita localmente, dado que no es disparado a distancia de una salida de inyección, y por ello es administrado en un bolo típicamente cerca de la punta de la aguja del autoinyector. Esto es debido a que un autoinyector requiere tiempo de inyección adicional para administrar una inyección a un medio resistivo, tal como tejido, en contraposición a administración al aire. En contraposición, las realizaciones de un inyector motorizado aquí descrito, y en las realizaciones particulares de un inyector de chorro descrito, no exhiben aproximadamente ninguna diferencia en el tiempo de inyección al inyectar a un medio resistivo en comparación con al aire. Dado que el medicamento administrado por un inyector de chorro es rociado esencialmente rápidamente al tejido del sujeto, típicamente a distancia de la punta de la aguja, el medicamento no sale del inyector de chorro como una sola gota o bolo y por ello no es administrado típicamente a un sujeto como un bolo local en una punta de la aguja. Por lo tanto, usando los inyectores de chorro aquí descritos, un medicamento puede ser dispersado más eficientemente a tejido del sujeto. Adicionalmente, dado que los inyectores de chorro administran medicamentos mediante presión y velocidad altas, los medicamentos administrados tienen una tendencia mucho menos al retroflujo del lugar de inyección alrededor de la aguja o recorrido de inyección. Por lo tanto, el retroflujo desde la profundidad a la que el medicamento es administrado hacia el lugar de inyección, y/o a la superficie de la piel del sujeto, se puede reducir de forma significativa mediante la utilización de un inyector de chorro. Por lo tanto, cuando se utilizan para administrar uno o varios medicamentos según la presente descripción, tal como, por ejemplo, una formulación de testosterona, los inyectores de chorro reducen de forma significativa el riesgo de exposición a los medicamentos fuera del lugar de inyección, reduciendo por ello el riesgo de exposición de los no usuarios y del sujeto propiamente dicho a los medicamentos, además de administrar fiablemente toda la dosis a la profundidad deseada. La prevención o la reducción del retroflujo son beneficiosas para mejorar la flexibilidad asegurando que el medicamento permanezca en el lugar de inyección a la profundidad deseada. La prevención o la reducción del retroflujo también pueden ser beneficiosas para limitar los medicamentos a una sola zona, evitando por ello la exposición inadvertida del sujeto y/o de otras personas que se encuentren cerca del retroflujo a la superficie de la piel. Tal exposición puede incluir, por ejemplo, el contacto directo con el medicamento en la piel del sujeto o debido al medicamento atomizado que puede llegar al sujeto o personas próximas a través del aire, o a través de otro medio. Adicionalmente, en muchos casos, los pacientes que utilizan la inyección lenta de una jeringa hipodérmica de accionamiento manual o autoinyector corren el riesgo de sacar prematuramente el inyector de accionamiento manual del lugar de inyección, antes de que finalice el disparo, dando lugar a exposición del medicamento fuera del tejido del paciente. En algunas realizaciones, no hay sustancialmente retroflujo o no hay ningún retroflujo. En otras realizaciones, no hay retroflujo en aproximadamente el 95% de las inyecciones. En algunas realizaciones, la cantidad de retroflujo es menos de aproximadamente 15% del volumen de medicamento total inyectado, y en otras realizaciones, cuando se utiliza, la cantidad de retroflujo no es más de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 15% del volumen de medicamento total inyectado, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 12,5% del volumen de medicamento total inyectado, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 10% del volumen de medicamento total inyectado, de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 7,5% del volumen de medicamento total inyectado, de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 5% del volumen de medicamento total inyectado, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3% del volumen de medicamento total inyectado, de aproximadamente 0,6% a aproximadamente 2% del volumen de medicamento total inyectado, o de aproximadamente 0,7% a aproximadamente 1% del volumen de medicamento total inyectado. En algunas realizaciones, la cantidad de retroflujo es menos de aproximadamente 15% del peso total del medicamento inyectado. En otras realizaciones, la cantidad de retroflujo no es más de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% del peso total del medicamento inyectado, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 12,5% del peso total del medicamento

inyectado, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% del peso total del medicamento inyectado, de aproximadamente 2% a aproximadamente 7,5% del peso total del medicamento inyectado, o de aproximadamente 3% a aproximadamente 5% del peso total del medicamento inyectado.

5 En algunas realizaciones, el inyector 12 está configurado, y la inyección se lleva a cabo, para administrar un medicamento de una manera que evite o reduzca de forma significativa el retroflujo y el riesgo y la incidencia de la exposición excesiva del medicamento al aire o a la superficie exterior de la piel del paciente.

10 En algunas realizaciones de inyectores de chorro asistidos por aguja, se puede utilizar agujas cortas para inyectar medicamentos a partes diferentes de la piel, en algunas realizaciones subcutáneamente, sin retroflujo. Utilizando una aguja 24 que se extienda aproximadamente 2,5 mm más allá de la superficie distal del protector de aguja 66, una aguja de calibre 27 24, y una presión en la cámara de medicamento 22 con un máximo de aproximadamente 300 psi y que termina en torno a 100 psi, dando lugar a un caudal de aproximadamente 0,5 ml/s, 1 ml de medicamento puede ser inyectado satisfactoriamente sin retroflujo significativo en aproximadamente 100% de las inyecciones comprobadas, como se expone, por ejemplo, en la Tabla 3 donde solamente se observó una humedad ligera o mensurable, pero todavía ligera, en un lugar de inyección. Así, los inyectores de chorro asistidos por aguja de la presente descripción permiten la inyección a chorro de uno o varios medicamentos usando fiablemente una aguja muy corta, independientemente del grosor de la piel del paciente, la edad, el peso u otros factores.

20 En algunas realizaciones, la selección del tipo de muelle como una fuente de potencia, el ajuste de la fuerza producida por el muelle, y/o la manera en que el muelle está empaquetado dentro del inyector montado pueden dar lugar a una reducción significativa de la cantidad de tiempo requerido para administrar una inyección completa a un sujeto, una reducción significativa de la fuerza del muelle requerida para administrar la inyección, y una duración más larga. Por ejemplo, el muelle presente en muchos autoinyectores conocidos está configurado de modo que una inyección típica, en el rango de volumen de aproximadamente 0,8-1,5 ml, sea administrada completamente a un sujeto en 10-15 segundos. Las realizaciones de los inyectores de la presente descripción pueden tener su muelle configurado para administrar una inyección completa de aproximadamente 0,8 - aproximadamente 1,0 ml de volumen en aproximadamente 1 a aproximadamente 5 segundos, en algunas realizaciones en aproximadamente 2 a aproximadamente 4 segundos, y en algunas realizaciones en aproximadamente 3 segundos. Se considera que esta disminución del tiempo aumentará la aceptación por parte del paciente cuando se utilicen realizaciones de los autoinyectores de la presente descripción, puesto que se precisa menos tiempo para administrar una inyección completa y, por ello, el paciente sentirá menos dolor.

35 Adicionalmente, en algunas realizaciones, el material del muelle puede ser seleccionado con el fin de permitir solamente una disminución de la fuerza del muelle sobre la longitud de carrera de la inyección, como se representa. Muchos autoinyectores conocidos exhiben una disminución de la fuerza del muelle en el transcurso de una sola inyección de menos de aproximadamente 20%. En contraposición, las realizaciones de los inyectores de la presente descripción pueden estar configuradas de modo que la fuerza de su muelle disminuya al menos aproximadamente 25% en el transcurso de una sola inyección, en algunas realizaciones de aproximadamente 25% a aproximadamente 50% en el transcurso de una sola inyección, en algunas realizaciones de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50% en el transcurso de una sola inyección, y en algunas realizaciones aproximadamente 50% en el transcurso de una sola inyección

45 El material del muelle también puede seleccionarse, y/o el muelle se puede colocar en el inyector, de manera que el muelle no esté en un estado excesivamente comprimido durante el empaquetado y el transporte del muelle a un usuario o paciente final. Esto es ventajoso porque los muelles excesivamente comprimidos durante períodos prolongados de tiempo se sobretensan y presentan una pérdida de fuerza con el tiempo, por ejemplo, muchos autoinyectores conocidos van empaquetados de tal manera que pasen la mayor parte de su duración con sus muelles comprimidos. Cuando están empaquetados de esta manera, tales autoinyectores conocidos experimentan una disminución de la fuerza del muelle con el tiempo puesto que el autoinyector asienta en almacén a la espera de ser usado. En contraposición, las realizaciones de los inyectores de la presente descripción pueden tener muelles hechos de un material suficientemente elástico de manera que pierdan menos fuerza con el tiempo cuando estén comprimidos, y/o pueden tener un muelle configurado en un inyector completamente montado de tal manera que no esté en un estado completamente comprimido hasta el tiempo de inyección. De esta manera, las realizaciones de los inyectores de la presente descripción pierden de aproximadamente 0% a aproximadamente 15% de la fuerza de su muelle durante un período típico en almacén. En algunas realizaciones, los inyectores de la presente descripción pierden de aproximadamente 10% a aproximadamente 12% de la fuerza de su muelle en un período de permanencia en almacén de tres años.

60 En algunas realizaciones de inyectores monodisparo, el inyector 12 incluye un mecanismo inhabilitante, tal como un elemento de bloqueo, que puede proporcionarse como un aro de bloqueo 70 asociado con el mecanismo de inyección. Como se representa en las figuras 6A-6D, el aro de bloqueo 70 se puede disponer entre el manguito 16 y el protector de aguja 66, y puede interactuar con el manguito 16 y el protector de aguja 66 de tal manera que el aro de bloqueo 70 solamente permita que el protector de aguja 66 se mueva con relación al alojamiento exterior 14 a través de un solo ciclo de inyección. Esto incluye el movimiento desde la posición de protección (figura 6A) a la posición de inyección (figuras 6B, 6C) y luego vuelta a la posición de protección (figura 6D) bajo la fuerza del muelle

de compresión 72. Cuando el protector de aguja 16 vuelve a la posición de protección al final del ciclo de inyección, el aro de bloqueo se coloca con relación al manguito 16 y al protector de aguja 66 de tal manera que el movimiento adicional entre ellos quede restringido, impidiendo así que el inyector efectúe inyecciones adicionales y reteniendo la aguja 24 de forma segura dentro del alojamiento 14 del inyector 12.

Como se representa en las figuras 6A-6D, el movimiento del protector de aguja 66 a través de un ciclo de bloqueo hace que el aro de bloqueo 70 se mueva con relación al manguito 16 desde una posición de inyección a una posición de bloqueo. En la posición de inyección, el aro de bloqueo 70 está dispuesto de modo que los brazos superiores 71 del aro de bloqueo 70 enganchan una porción del dispositivo que está asociada con la cámara de medicamento 22, tal como, por ejemplo, las ranuras próximas 92 formadas en la superficie exterior del manguito 16. El enganche de los brazos superiores 71 dentro de las ranuras próximas 92 mantiene soltamente el aro de bloqueo 70 en la posición de inyección. Como se representa en la figura 7, el aro de bloqueo 70 puede ser de forma generalmente anular con el fin de rodear la cámara de medicamento 22, directa o indirectamente, por ejemplo, rodeando el manguito 16. El aro de bloqueo 70 incluye además un par de brazos inferiores 73, teniendo cada uno una lengüeta 74 formada en su extremo. Cuando el aro de bloqueo 70 está en la posición de inyección, las lengüetas 74 son recibidas en la ranura 95 formada en el protector de aguja 66 de tal manera que el protector de aguja 66 puede deslizar una distancia predeterminada sobre el aro de bloqueo 70. Cuando el protector de aguja 66 es movido a la posición de inyección con respecto al alojamiento exterior 14, el protector de aguja 66 desliza sobre el aro de bloqueo 70 de tal manera que las lengüetas 74 llegan al final de la ranura 95 y son rebajadas hacia dentro, permitiendo que el protector de aguja 66 siga desplazándose a la posición de inyección. Cuando llega a la posición de inyección, las lengüetas 74 se alinean con los agujeros 96 del protector de aguja 66, permitiendo que los brazos inferiores 73 vuelvan a su posición natural, donde las superficies superiores de las lengüetas 74 enganchan un borde de los agujeros 96, acoplando por ello el aro de bloqueo 70 al protector de aguja 66.

Cuando el protector de aguja 66 vuelve a la posición de protección, el protector de aguja 66 tira distalmente del aro de bloqueo 70, haciendo que los brazos superiores 71 se liberen de las ranuras próximas 92. En algunas realizaciones, los brazos superiores 71 y las ranuras próximas 92 están formados con superficies de acoplamiento inclinadas de tal manera que las superficies inclinadas de los brazos superiores 71 enganchen otra porción del inyector 12 que está asociada con la cámara de medicamento 22, por ejemplo, extendiéndose a las ranuras próximas 92, pero son empujados hacia fuera por movimiento relativo dirigido distalmente. Esta configuración permite que el protector de aguja 66 haga que el aro de bloqueo 70 se mueva con él y salga de la posición de inyección cuando el protector de aguja 66 se mueva distalmente hacia la posición de protección sobre el manguito 16, que permanece estacionario.

Cuando el protector de aguja 66 llega a la posición de protección, los brazos superiores 71 se desplazan sobre las ranuras distales 93 formadas en el manguito 16 de tal manera que las superficies superiores de los brazos superiores 71 enganchan la superficie superior 94 de las ranuras distales 93. Además, en tal posición, la pestaña 77 del aro de bloqueo 70 contacta la superficie 67 del protector de aguja bloqueando el movimiento distal del protector de aguja 66 con relación al aro de bloqueo 70. Este enganche evita que el aro de bloqueo 70 se mueva próximamente con respecto al manguito 16. Dado que el aro de bloqueo 70 está acoplado al protector de aguja 66 en esta configuración, y dado que el manguito 16 está montado en el alojamiento exterior 14, el protector de aguja 66 está bloqueado con relación al alojamiento exterior 14, y se evita que vuelva a la posición de inyección. Esto evita que la aguja 24 quede accidentalmente expuesta después de utilizar el inyector 12. Las realizaciones alternativas pueden usar otros mecanismos para evitar la reutilización del inyector o una porción del mismo. Algunas realizaciones no emplean tal mecanismo de modo que el inyector puede ser reutilizado. En algunas realizaciones, después de la inyección del medicamento, puede evitarse automáticamente una inyección posterior, y la construcción del inyector 12 también puede evitar o impedir la exposición o el contacto con restos del medicamento que pueden quedar en porciones del inyector después de la inyección, por ejemplo, en una punta de la aguja o boquilla de inyección a chorro.

Con referencia a la figura 11 se describe un extremo distal de una realización de un inyector de chorro sin aguja. El inyector ilustrado puede usar los sistemas aquí descritos para disparar la inyección como se ha descrito anteriormente en las realizaciones de inyector de aguja, pero en lugar de una aguja, se usa una boquilla de chorro 202 para inyectar el medicamento al sujeto. La boquilla 202 define una salida de chorro 204 que tiene un diámetro seleccionado para hacer que el medicamento 200 salga de la boquilla 202 como un chorro de fluido suficientemente fuerte para perforar las capas exteriores de la piel y llegar a la profundidad deseada de la inyección.

En una realización, un inyector puede tener uno o varios indicadores de que la inyección de medicamento ha finalizado. En una realización, un inyector puede tener uno o varios indicadores de que inyección de medicamento está realizándose. En una realización, uno o varios indicadores indican de forma independiente y distinta que una inyección está realizándose y que una inyección ha finalizado. En una realización, un primer indicador es diferente de un segundo indicador. Los indicadores pueden incluir, aunque sin limitación, indicadores audibles, indicadores táctiles (por ejemplo, un clic o una vibración), indicadores visuales, indicadores físicos, indicadores electrónicos o indicadores químicos.

La Tabla 1 expone los resultados de un ensayo que compara el retroflujo de medicamento que llegó a la superficie de la piel de un sujeto después de la inyección; se presentan datos relativos a inyector de chorro asistidos por aguja en comparación con jeringas hipodérmicas de accionamiento manual. El número total de inyecciones en cada grupo en el ensayo era 126, y todas fueron administradas por un profesional sanitario experto.

5 Tabla 1: Retroflujo de medicamento a la superficie de la piel de un sujeto después de la inyección. % = porcentaje del total de 126 inyecciones efectuadas.

Evaluación del lugar de inyección después de ésta	Inyector de chorro asistido por aguja	Jeringa y aguja
-Lugar completamente seco	89 (71%)	76(60%)
-Ligera humedad en el lugar	36 (29%)	50 (40%)
-Humedad mensurable, pero ligera (una gota)	1 (0%)	0 (0%)
-Humedad considerable en el lugar de inyección	0 (0%)	0 (0%)

10 Dado que los inyector de chorro administran medicamentos rápidamente, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 2 segundos, la cantidad de tiempo que los pacientes deben mantener el inyector en su tejido se reduce drásticamente en comparación con una inyección administrada con una jeringa o autoinyector típicos. Por lo tanto, se considera que la utilización de inyector de chorro según la presente descripción dará lugar a mayor aceptación por parte del paciente y seguimiento de las instrucciones y, por lo tanto, dará lugar a un aumento de las dosis inyectadas correctamente administradas. Adicionalmente, la velocidad a la que los inyector de chorro administran medicamentos puede mejorar más la aceptación por parte del paciente de inyecciones regulares puesto que se minimizará la cantidad de dolor que experimente un paciente al autoinyectarse un medicamento y, en muchos casos, puede no haber dolor.

20 En una realización, se incluye un dispositivo y un método para administrar una formulación farmacéutica viscosa a un sujeto. En una realización, un método para administrar una formulación farmacéutica viscosa a un sujeto incluye formular una formulación farmacéutica en forma de una solución o suspensión que tiene una viscosidad de entre aproximadamente 25 y 2500 cps, proporcionar la formulación en un dispositivo de inyección que incluye una aguja que tiene una longitud de introducción de menos de aproximadamente 10 mm o que no tiene aguja; y administrar la formulación desde el dispositivo de inyección a través de un orificio que tiene un diámetro de al menos aproximadamente 0,2 mm por la inyección a chorro a un sujeto. En algunas realizaciones, la viscosidad referenciada en este documento puede ser una viscosidad dinámica que puede medirse con un viscosímetro Brookfield. En otras realizaciones, la viscosidad referenciada en este documento puede ser una viscosidad cinemática que se determina usando un viscosímetro capilar en el que se pasa un volumen fijo de fluido a través de un orificio pequeño a una temperatura controlada bajo la influencia de gravedad. En algunas realizaciones, la viscosidad se mide a 20 grados C. En otras realizaciones, la viscosidad se mide a 25 grados C.

35 En otras realizaciones, un vehículo inyectable incluyendo una cantidad de testosterona suspendida o disuelta tiene una viscosidad de entre 25 y 300 cps a temperatura ambiente (por ejemplo, 20-25 grados C). En algunas realizaciones, la viscosidad es de entre 90 a 120 cps, en otras realizaciones, la viscosidad es de aproximadamente 110 cps. En otras realizaciones, la viscosidad es mayor o igual a aproximadamente 70 cps.

40 En algunas realizaciones, el vehículo es aceite de coco, aceite de semilla de soja, aceite de sésamo, aceite de castor. Otros aceites incluyen: aceite de maní (cacahuete), aceite de castor, aceite de semilla de algodón, oleato de etilo, aceite de castor polioxiethylado (HCO-60, aceite de castor hidrogenado polioxil 60, Cremophor® EL), aceite de cártamo y aceite de semilla de soja

45 En una realización, la formulación incluye un aceite farmacéuticamente adecuado y se administra desde el dispositivo de inyección a una presión de más de aproximadamente 50 psi. En una realización, el aceite es aceite de sésamo.

50 En una realización, el dispositivo de inyección tiene una aguja de inyección con un agujero de aproximadamente 0,3 mm o aproximadamente 0,5 mm. Otros calibres también pueden tener agujeros adecuados, por ejemplo, de calibre 22, calibre 25 o calibre 27.

55 Con referencia al gráfico representado en la figura 10, el número 132 indica el punto de tiempo en que se dispara una realización de inyector 12, y el número 134 indica el punto de terminación de la inyección. En algunas realizaciones, la inyección finaliza cuando el émbolo 28 choca con la pared distal del recipiente de medicamento 20. El número 136 indica la presión inicial y máxima durante la inyección, y el número 130 indica la presión final durante la inyección. En algunas realizaciones, el muelle 72 tiene una constante elástica lineal y se usa una aguja de inyección asistida 24 para pinchar la piel antes de comenzar la inyección. Por lo tanto, la presión de inyección cae de forma sustancialmente lineal desde el inicio de la inyección 132 hasta que la inyección ha finalizado 134. La presión

final 130 al final 134 de la inyección es suficientemente elevada de modo que, incluso al finalizar la carrera de disparo del pistón 60, el medicamento todavía es inyectado a chorro, y se deposita una cantidad muy pequeña o nada de medicamento en un bolo alrededor de la punta de la aguja 26.

5 En algunas realizaciones de inyectores de chorro asistidos por aguja, la presión máxima 136 durante la inyección es menos de aproximadamente 1.000 psi, en algunas realizaciones menos de 950 psi, en algunas realizaciones menos de 900 psi, en algunas realizaciones menos de 850 psi, en algunas realizaciones menos de 800 psi, en algunas realizaciones menos de 750 psi, en algunas realizaciones menos de 700 psi, en algunas realizaciones menos de 650 psi, en algunas realizaciones menos de 600 psi, en algunas realizaciones menos de 550 psi, en algunas realizaciones menos de 500 psi, en algunas realizaciones menos de 450 psi, en algunas realizaciones menos de 400 psi, y en algunas realizaciones menos de aproximadamente 350 psi. En algunas realizaciones, al final de la inyección, la presión 130 aplicada al medicamento en la cámara de medicamento 22 puede ser al menos aproximadamente 80 psi, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 90 psi, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 100 psi, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 150 psi, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 200 psi., en algunas realizaciones al menos aproximadamente 250 psi, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 300 psi, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 350 psi, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 400 psi, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 450 psi, y en algunas realizaciones al menos aproximadamente 500 psi. En algunas realizaciones, la presión inicial 136 puede ser aproximadamente 330 psi, y la presión final 130 es aproximadamente 180 psi en algunas realizaciones, la presión inicial 136 es aproximadamente 300 psi, cayendo a alrededor de 60 psi al final 134 de la inyección. Se usan otras velocidades de inyección en otras realizaciones explicadas en este documento. Por ejemplo, los inyectores de chorro sin aguja pueden ejercer una presión de inyección en el rango de aproximadamente 4.000 psi o más. Otras realizaciones de inyectores de chorro utilizan presiones de inyección más bajas, por ejemplo, al menos aproximadamente 80 psi o al menos aproximadamente 60 psi. En contraposición, los autoinyectores conocidos utilizan típicamente presiones inferiores a 60 psi.

Las agujas utilizadas en algunas realizaciones tanto de autoinyectores como de inyectores de chorro asistidos por aguja son de calibre entre 26 y 28, y en algunas realizaciones son de calibre alrededor de 27. También se puede usar otros calibres de aguja donde los otros componentes están configurados de forma cooperante para producir la inyección deseada incluyendo, por ejemplo, miniagujas. En algunas realizaciones, los componentes del inyector 12 pueden estar configurados para inyectar a chorro uno o varios medicamentos a un lugar de inyección subcutánea.

A temperatura aproximadamente ambiente, en un dispositivo que tiene una aguja del calibre descrito en este documento, en realizaciones de inyectores de chorro asistidos por aguja, las velocidades de inyección están por debajo de aproximadamente 0,75 ml/s, en algunas realizaciones por debajo de aproximadamente 0,6 ml/s, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 0,2 ml/s, en algunas realizaciones al menos aproximadamente 0,3 ml/s, y en algunas realizaciones al menos aproximadamente 0,4 ml/s. En algunas realizaciones, la velocidad de inyección se selecciona a partir de menos de aproximadamente 0,75 ml/s, menos de aproximadamente 0,7 ml/s, menos de aproximadamente 0,65 ml/s, menos de aproximadamente 0,6 ml/s, menos de aproximadamente 0,55 ml/s, menos de aproximadamente 0,5 ml/s, menos de aproximadamente 0,45 ml/s, menos de aproximadamente 0,4 ml/s, menos de aproximadamente 0,35 ml/s, menos de aproximadamente 0,3 ml/s, y menos de aproximadamente 0,25 ml/s. En algunas realizaciones, la velocidad de inyección es de aproximadamente 0,05 ml/s, 0,1 ml/s, aproximadamente 0,15 ml/s, aproximadamente 0,20 ml/s, aproximadamente 0,25 ml/s, aproximadamente 0,30 ml/s, aproximadamente 0,35 ml/s, aproximadamente 0,40 ml/s, aproximadamente 0,45 ml/s, aproximadamente 0,50 ml/s, aproximadamente 0,55 ml/s, aproximadamente 0,60 ml/s, aproximadamente 0,65 ml/s, aproximadamente 0,70 ml/s, aproximadamente 0,75 ml/s, aproximadamente 0,80 ml/s, aproximadamente 0,85 ml/s, aproximadamente 0,90 ml/s, o cualquier rango determinable a partir de las velocidades de inyección precedentes (por ejemplo, de aproximadamente 0,05 ml/s a aproximadamente 1,5 ml/s o de aproximadamente 0,70 ml/s a aproximadamente 0,75 ml/s). En realizaciones de inyectores de chorro asistidos por aguja, las velocidades de inyección se seleccionan de al menos aproximadamente 0,2 ml/s, al menos aproximadamente 0,25 ml/s, al menos aproximadamente 0,3 ml/s, al menos aproximadamente 0,35 ml/s, al menos aproximadamente 0,4 ml/s, al menos aproximadamente 0,45 ml/s, al menos aproximadamente 0,5 ml/s, al menos aproximadamente 0,55 ml/s, al menos aproximadamente 0,6 ml/s, al menos aproximadamente 0,65 ml/s, y al menos aproximadamente 0,7 ml/s.

55 En algunas realizaciones, la inyección de toda la cantidad de medicamento finaliza en menos de aproximadamente 15 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 12 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 11,5 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 11,0 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 10,5 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 10,0 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 9,5 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 9,0 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 8,5 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 8,0 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 7,5 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 7,0 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 6,5 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 6,0 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 5,5 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 5,0 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 4,5 segundos, en algunas realizaciones en menos de

aproximadamente 4 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 3,5 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 3 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 2,5 segundos, en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 2 segundos, y en algunas realizaciones en menos de aproximadamente 1,5 segundos. En algunas realizaciones, la inyección de medicamento dura al menos

5 aproximadamente 1,0 segundo, aproximadamente 1,5 segundos, aproximadamente 2,0 segundos, aproximadamente 2,5 segundos, aproximadamente 3,0 segundos, aproximadamente 3,5 segundos, aproximadamente 4,0 segundos, aproximadamente 4,5 segundos, aproximadamente 5,0 segundos, aproximadamente 5,5 segundos, aproximadamente 6,0 segundos, aproximadamente 6,5 segundos,

10 aproximadamente 7,0 segundos, aproximadamente 7,5 segundos, aproximadamente 8,0 segundos, aproximadamente 8,5 segundos, aproximadamente 9,0 segundos, aproximadamente 9,5 segundos, aproximadamente 10,0 segundos, aproximadamente 10,5 segundos, aproximadamente 11,0 segundos, aproximadamente 11,5 segundos, aproximadamente 12,0 segundos, o cualquier rango determinable a partir de los tiempos anteriores (por ejemplo, de aproximadamente 3,0 segundos a aproximadamente 8 segundos o de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 12 segundos).

15 En algunas realizaciones, la inyección del medicamento tiene lugar a aproximadamente 0,1 ml/s, completando una inyección de 1 ml en aproximadamente 10 segundos. Sin embargo, otras velocidades de inyección son posibles en las realizaciones alternativas de los inyectores 12 aquí descritos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el inyector 12 puede estar configurado para administrar un caudal típico para inyección a chorro sin aguja, que puede ser de

20 aproximadamente 1,5 ml/segundo, y en algunas realizaciones, el inyector 12 puede estar configurado para administrar un caudal típico para un autoinyector, que puede ser de aproximadamente 0,5 ml, en 0,3 segundos.

25 Las velocidades de inyección pueden verse afectadas por varios factores tales como, por ejemplo, el calibre de la aguja utilizada para inyectar el medicamento, la viscosidad del medicamento propiamente dicho, la fuerza de deslizamiento del émbolo 28 en el cilindro de jeringa, la temperatura del medicamento a inyectar, y la temperatura de la habitación en la que se administra la inyección, puesto que la temperatura puede tener un efecto directo en la viscosidad. En varias realizaciones, la resistencia del tejido no afecta a la velocidad de inyección que las realizaciones de los inyectores de la presente descripción pueden alcanzar. En varios aspectos, estos parámetros pueden ser seleccionados y optimizados con el fin de administrar un volumen de inyección de la forma deseada. Tal

30 selección y optimización pueden llevarlas a cabo fácilmente los expertos con conocimientos ordinarios en la técnica sin experimentación excesiva.

35 En una realización, un inyector puede tener la capacidad de calentar la composición de testosterona que contiene para reducir por ello la viscosidad y disminuir por ello el tiempo de inyección de la composición que contiene. En una realización, un dispositivo de calentamiento es una parte integral del inyector. En una realización, un dispositivo de calentamiento es externo al inyector. En una realización, un dispositivo de calentamiento tiene un controlador opcional de detección de temperatura. En una realización, un inyector tiene un dispositivo de calentamiento. En una realización, un inyector tiene más de un dispositivo de calentamiento. Los ejemplos no limitadores de métodos y/o dispositivos de calentamiento incluyen fuentes eléctricas, químicas y exotérmicas.

40 En una realización, un mecanismo de calentamiento calienta el medicamento contenido dentro del inyector a una temperatura superior a la temperatura ambiente. En una realización, un dispositivo de calentamiento calienta el medicamento contenido dentro del inyector a una temperatura aproximadamente 5 grados C superior a la temperatura ambiente, o aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25,

45 aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, o aproximadamente 50 grados C superior a la temperatura ambiente (por ejemplo, de 20 a 25 grado C). En una realización, el mecanismo de calentamiento es un mecanismo de calentamiento electrónico, químico o mecánico. En otra realización, el mecanismo o el método de uso incluye colocar un dispositivo próximo a una fuente de calor (por ejemplo, debajo de un brazo humano).

50 En una realización, un dispositivo o mecanismo de calentamiento incluye además al menos uno que indica que el dispositivo de calentamiento es operativo, no operativo y/o que está a la temperatura deseada. En una realización, un dispositivo de calentamiento tiene una o varias marcas para indicar al usuario que el dispositivo ha alcanzado una temperatura adecuada para dispensación del medicamento del dispositivo. En una realización, un indicador es un

55 indicador visual. En una realización, un indicador es un indicador audible o un indicador táctil

60 En algunas realizaciones, un medicamento viscoso que, en otro caso, requeriría un tiempo de inyección más largo, puede ser inyectado a un sujeto a las velocidades expuestas anteriormente variando el calibre de la aguja. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se puede utilizar una aguja de calibre 26 con los inyectores asistidos por aguja de la presente descripción para inyectar un material viscoso, en algunas realizaciones, se puede utilizar una aguja de calibre 27 con los inyectores asistidos por aguja de la presente descripción para inyectar un material viscoso, y en algunas realizaciones se puede utilizar una aguja de calibre 28 con los inyectores asistidos por aguja de la presente descripción para inyectar un material viscoso. En cada una de las realizaciones anteriores, las velocidades de inyección son las mismas que las velocidades descritas anteriormente. Por lo tanto, variando el calibre de la aguja

65 según la viscosidad del medicamento a inyectar, las velocidades de inyección pueden mantenerse. En algunas realizaciones, se puede utilizar una aguja de calibre 27 con una o varias realizaciones de los inyectores de la

presente descripción para administrar 1,0 ml de una solución acuosa a aire en un período de tiempo de entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 2,0 segundos, en algunas realizaciones entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,0 segundos, y en algunas realizaciones en aproximadamente 1,7 segundos. En algunas realizaciones, se puede utilizar una aguja de calibre 27 con una o varias realizaciones de los inyectores de la presente descripción para administrar 1,0 ml de una solución acuosa a tejido en un período de tiempo de entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 2,0 segundos, en algunas realizaciones entre aproximadamente 1,3 y aproximadamente 2,0 segundos, en algunas realizaciones en aproximadamente 1,5 segundos, y en algunas realizaciones en aproximadamente 1,3 segundos. En algunas realizaciones, se puede utilizar una aguja de calibre 27 con una o varias realizaciones de los inyectores de la presente descripción para administrar 1,0 ml de una solución viscosa, que tiene una viscosidad equivalente a 10% p/p de polietilén glicol 20.000 en agua, a aire en un período de tiempo de entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 5,0 segundos, en algunas realizaciones entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 5,0 segundos, en algunas realizaciones en aproximadamente 4,3 segundos, y en algunas realizaciones en aproximadamente 4,0 segundos. En algunas realizaciones, se puede utilizar una aguja de calibre 27 con una o varias realizaciones de los inyectores de la presente descripción para administrar 1,0 ml de una solución viscosa, que tiene una viscosidad equivalente a 20% p/p de polietilén glicol 20.000 en agua, a aire en un período de tiempo de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 15 segundos, en algunas realizaciones entre aproximadamente 12 y aproximadamente 15 segundos, y en algunas realizaciones en aproximadamente 14 segundos.

La unidad física cgs para la viscosidad dinámica es el poise (P), que se expresa más comúnmente en los estándares ASTM como centipoise (cP). Típicamente, las soluciones acuosas a 20°C tienen una viscosidad de aproximadamente 1 cP en varias realizaciones, los inyectores de la presente descripción pueden estar configurados para producir un caudal, o una velocidad de inyección, de 0,5 ml/segundo para soluciones acuosas que tienen un cP de 1,0, o próximo a él, a través de una aguja de calibre 27. En varias realizaciones, los inyectores de la presente descripción pueden estar configurados para producir un caudal, o una velocidad de inyección, a piel de 0,5 ml/segundo con soluciones acuosas que tienen un cP de 1,0, o próximo a él, a través de una aguja de calibre 27.

La Patente de Estados Unidos número 6.391.003 describe los resultados experimentales de presiones que pueden aplicarse satisfactoriamente a un medicamento en un cartucho de vidrio, usando agujas de calibre 26 y 27. La Tabla 2 ilustra inyecciones ejemplares con diferentes presiones máximas que pueden ser usadas con un inyector de chorro asistido por aguja, especialmente al usar una jeringa de vidrio prellenada:

Tabla 2: Inyecciones ejemplares que pueden ser administradas con un inyector de chorro asistido por aguja. Presión y tiempo (s) para la inyección de 1 cc

Presión	Aguja de calibre 26	Aguja de calibre 27
150 psi	2,1	4,2
200 psi	1,9	3,9
240 psi	1,7	3,3
375 psi	1,4	3,1

Las realizaciones alternativas pueden usar presiones de inyección más alta o más bajas. Por ejemplo, los inyectores sin aguja pueden usar presiones más altas para penetrar la piel sin una aguja, y los autoinyectores usarán normalmente presiones más bajas para simular una inyección con jeringa de accionamiento manual.

II. Otros inyectores

En una o varias realizaciones alternativas, la presente descripción se refiere a un autoinyector para dispensar una dosis predeterminada de un medicamento incluyendo testosterona (por ejemplo, sin conservante), incluyendo el autoinyector un alojamiento que es preferiblemente de forma ovalada o elíptica de modo que sea más ergonómico. En estas realizaciones alternativas, las Patentes de Estados Unidos números 7.449.012 y 7.794.432 se incorporan aquí por referencia en su totalidad. La forma ovalada evita que el autoinyector ruede y caiga de una mesa o superficie plana, proporcionando al mismo tiempo una mayor área superficial para imprimir instrucciones destinadas al usuario. Un recipiente de cartucho está dispuesto dentro del alojamiento. Un cartucho está dentro del recipiente de cartucho. El cartucho tiene al menos una abertura y contiene un medicamento. El medicamento está confinado hacia atrás por un pistón. El cartucho incluye un conjunto de aguja para dispensar el medicamento a su través. El cartucho se hace avanzar dentro del recipiente de cartucho desde una posición de almacenamiento a una posición de operación donde la aguja se extiende desde el recipiente de cartucho de tal manera que la dosis de medicamento pueda ser administrada. Un conjunto de accionamiento o paquete de potencia proporciona una fuente de energía almacenada que es capaz de ser liberada para mover el pistón dentro del cartucho para dispensar el medicamento a través del conjunto de aguja al usuario y permitir que la aguja sea accesible a la activación.

Otro aspecto del autoinyector de una realización alternativa es la provisión de un capuchón de aguja recibido dentro del alojamiento. El capuchón de aguja protege al usuario de la exposición inadvertida a la aguja después del uso del autoinyector proporcionando protección contra pinchazos. Teóricamente, la operación del capuchón de aguja es a

prueba de fallos porque el capuchón no se desplegará hasta después de que la aguja penetre en el usuario. Durante la operación, la aguja del cartucho pasa a través de una abertura en el capuchón de aguja para permitir la dispensación de una dosis de medicamento. Después del uso del autoinyector, el capuchón de aguja se mantiene en una posición bloqueada para que la cubierta no sea retirada quedando expuesta la aguja. Según otro aspecto de una realización alternativa, el capuchón de aguja tiene una posición bloqueada retirada antes de la activación del autoinyector, manteniendo así una configuración compacta del dispositivo antes del uso. Según otro aspecto de una realización alternativa, las fuerzas de accionamiento asociadas con el autoinyector no son impartidas al capuchón de aguja.

Según otro aspecto de una realización alternativa, el autoinyector tiene un primer conjunto de bloqueo que sujeta el capuchón de aguja en la primera posición bloqueada. El primer conjunto de bloqueo puede estar situado en el recipiente de cartucho. El primer conjunto de bloqueo puede incluir al menos un diente de bloqueo conectado pivotantemente al recipiente de cartucho o el capuchón de aguja. Cada diente de bloqueo engancha soltamente el capuchón de aguja e incluye una superficie de bloqueo construida y dispuesta para contactar una superficie en el capuchón de aguja o el recipiente de cartucho. Cada diente de bloqueo se puede formar como un componente separado que está conectado al depósito o capuchón. Se contempla que los dientes de bloqueo se puedan formar como partes integrales del capuchón de aguja o cartucho. La fuerza del muelle del diente de bloqueo empuja la superficie de bloqueo a contacto con el capuchón de aguja. La fuerza del muelle puede proporcionarla una porción de muelle del diente de bloqueo. La fuerza del muelle también puede proporcionarla un conjunto de muelle separado que empuja la superficie de bloqueo a contacto con el capuchón de aguja. Cada diente de bloqueo está conectado preferiblemente de forma pivotante al recipiente de cartucho. Cada diente de bloqueo pivota en respuesta al movimiento del cartucho dentro del recipiente de cartucho. También se contempla que los dientes de bloqueo puedan pivotar en respuesta al movimiento del aro o el paquete de potencia. Típicamente, la superficie de bloqueo pivota fuera del contacto con el capuchón de aguja cuando el diente de bloqueo pivota en respuesta al movimiento del cartucho. La fuerza del muelle y la fuerza ejercida por los dientes de bloqueo en el cartucho son controladas de modo que impidan de forma despreciable o mínima el movimiento del cartucho durante la operación de inyección para evitar cualquier rotura prematura del diafragma dentro del cartucho y la administración prematura del medicamento.

En un aspecto de una realización alternativa, el capuchón de aguja es empujado por muelle de modo que la cubierta es empujada hacia fuera del alojamiento para cubrir la aguja expuesta después de la liberación del primer conjunto de bloqueo. Según otro aspecto de una realización alternativa, el autoinyector tiene un segundo conjunto de bloqueo que sujeta el capuchón de aguja en la segunda posición bloqueada. El segundo conjunto de bloqueo puede estar situado en el recipiente de cartucho, el cuerpo exterior o el elemento de cubierta. El segundo conjunto de bloqueo puede incluir al menos un brazo o ala de bloqueo preferiblemente conectado al recipiente de cartucho. Cada brazo de bloqueo está espaciado del recipiente de cartucho de tal manera que el brazo de bloqueo puede ser comprimido temporalmente contra el recipiente de cartucho cuando el capuchón de aguja se desplaza de la primera posición bloqueada a la segunda posición bloqueada. Cada brazo de bloqueo tiene una superficie de bloqueo para enganchar el capuchón de aguja cuando el capuchón de aguja está en la posición bloqueada extendida. Cada brazo de bloqueo tiene una porción de puntal gruesa y una porción de puntal fina, donde la porción de puntal gruesa está curvada hacia fuera y la porción de puntal fina está curvada hacia dentro. Esta construcción mantiene el brazo de bloqueo en un estado no comprimido normal para reducir el esfuerzo en el recipiente de cartucho. Esto también permite un despliegue suave del elemento de cubierta. Además, esta disposición asegura que la porción de puntal gruesa se combe a una condición estable. Esto crea un bloqueo más fuerte para evitar que el elemento de cubierta se desplace hacia atrás a una posición retirada. La naturaleza curvada hacia dentro de la porción de puntal fina permite que la porción gruesa se combe de manera controlada a una condición estable. Adicionalmente, la forma curvada hacia fuera de la porción de puntal gruesa proporciona un bloqueo a prueba de fallos del elemento de cubierta en la posición extendida. En el caso de que el puntal fino se rompa, la porción de puntal gruesa todavía enganchará el elemento de cubierta para mantenerlo en una posición bloqueada extendida.

El recipiente de cartucho de una realización alternativa puede incluir además al menos un reborde que se extiende hacia fuera. Cada reborde está construido y dispuesto para enganchar un borde de una abertura en el capuchón de aguja para limitar el recorrido del capuchón de aguja con respecto al recipiente de cartucho cuando el capuchón de aguja está en la posición extendida. Cuando el reborde del recipiente de cartucho engancha el borde de la abertura, el recorrido hacia fuera del capuchón de aguja está limitado. El segundo conjunto de bloqueo limita el recorrido hacia dentro del capuchón de aguja. El capuchón de aguja y el recipiente de cartucho contienen aberturas formadas en ellos. Cuando las aberturas están alineadas antes de la activación del autoinyector, el usuario puede ver el contenido del cartucho a través del alojamiento y las aberturas. El alojamiento puede ser transparente u opaco. Cuando es opaco, el alojamiento puede contener una abertura que puede estar alineada con las aberturas en el capuchón de aguja y el recipiente de cartucho de modo que el color del medicamento puede ser verificado para determinar si el medicamento es o no adecuado para la inyección. Si el medicamento está descolorido, el usuario sabrá que no debe administrar el medicamento. Cuando las aberturas no están alineadas después de la operación del autoinyector, el usuario ya no puede ver el contenido del cartucho a través de las aberturas, lo que proporciona al usuario una indicación visual de que el autoinyector ha sido usado.

Otro aspecto de una realización alternativa es la construcción y disposición del conjunto de accionamiento o paquete de potencia, que está montado dentro del alojamiento adyacente a un extremo abierto. Un pasador de liberación o pasador de seguridad está montado de forma extraíble en el conjunto de accionamiento para evitar el accionamiento inadvertido del autoinyector cuando el pasador de liberación está en posición. Un pasador o vástago en el pasador de liberación se recibe dentro de una abertura en el conjunto de accionamiento para evitar el accionamiento del autoinyector. Esta abertura del paquete de potencia está espaciada del extremo abierto del alojamiento de tal manera que la abertura es menos visible para el usuario antes de administrar el medicamento. Esta disposición se proporciona de modo que el usuario no oriente el extremo incorrecto del autoinyector contra la superficie de inyección del usuario. El paquete de potencia está rebajado o espaciado del extremo del alojamiento, lo que proporciona al usuario una indicación de que presionando el paquete de potencia no se pondrá en funcionamiento el autoinyector. La naturaleza rebajada del paquete de potencia sirve para ocultar el agujero de pasador de liberación en el paquete de potencia cuando el usuario esté viendo las instrucciones presentes en el cuerpo exterior de tal manera que el usuario no confunda el agujero de pasador de liberación con la abertura a través de la que pasa la aguja para administrar el medicamento. El pasador de liberación incluye al menos una lengüeta que se extiende desde él. La lengüeta está encajada a presión en un rebaje complementario formado en el conjunto de accionamiento para evitar la extracción inadvertida del pasador de liberación. Las lengüetas también evitan la rotación del pasador de liberación de tal manera que el usuario reconozca fácilmente que el pasador de liberación debe ser empujado para quitarlo.

El conjunto de accionamiento de una realización alternativa incluye un cuerpo exterior, que está configurado para enganchar el pasador de liberación. El cuerpo exterior se ha construido para conexión con el alojamiento. Un cuerpo interior está acoplado operativamente al cuerpo exterior. Al menos una lengüeta de retención en el cuerpo interior fija el cuerpo interior al cuerpo exterior. El cuerpo interior es capaz de movimiento limitado con respecto al cuerpo exterior. Un aro está acoplado operativamente al cuerpo interior. Una fuente de energía está conectada operativamente al cuerpo interior y el aro. A diferencia de los aros convencionales, el aro de la presente invención está moldeado como una sola pieza. No hay espaciadores u otros componentes entre el aro y el pistón en el cartucho. Esta disposición simplifica la construcción de una realización alternativa. Se pueden producir e instalar aros de dimensiones diferentes en el conjunto de accionamiento, de tal manera que solamente el aro tenga que cambiarse cuando se usen cartuchos de dimensiones diferentes o se haya de administrar una dosis de medicamento de tamaño diferente.

III. Composiciones de medicamento

En algunas realizaciones, un medicamento de la presente invención puede ser cualquier medicamento, incluyendo testosterona, que puede ser útil solo o en combinación con otras realizaciones y/o dispositivos incluidos en la invención. En una realización, el medicamento es testosterona.

En una realización, una formulación de testosterona incluida en la invención incluye al menos un conservante, y en particular, un conservante farmacéuticamente aceptable, y más en concreto, un conservante adecuado para una o varias de administración intramuscular, subdérmica y subcutánea. Los conservantes adecuados incluyen, aunque sin limitación, agentes antimicrobianos, alcoholes halogenados, parabenos y sales fenilmercúricas. Los ejemplos no limitadores de conservantes incluyen fenol, meta-cresol, alcohol bencílico, metil paraben, propil paraben, butil paraben, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico.

En una realización, una formulación de testosterona incluida en la invención no incluye un conservante o no tiene conservantes y en particular, no tiene un conservante descrito anteriormente. En una realización, una formulación de testosterona sin conservante incluida en la invención incluye testosterona enantato. En una realización, una formulación de testosterona libre de conservantes es una dosis unitaria de testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, una formulación de testosterona sin conservante es un múltiplo de al menos dos dosis unitarias de testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición está libre o sustancialmente libre de precipitado (por ejemplo, precipitado de testosterona enantato o testosterona cipionato).

En una realización, una formulación de testosterona (por ejemplo, sin conservante) incluye al menos un vehículo viscoso. En otra realización, una formulación de testosterona (por ejemplo, sin conservante) incluye testosterona en aceite. En una realización, una formulación de testosterona (por ejemplo, sin conservante) incluye testosterona en aceite de sésamo.

En una realización, la testosterona en una composición incluida en la invención está presente en una cantidad seleccionada de: aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg,

aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg,
 aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg,
 aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg,
 aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg,
 5 aproximadamente 185 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 195 mg, aproximadamente 200 mg,
 aproximadamente 205 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 215 mg, aproximadamente 220 mg,
 aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 235 mg, aproximadamente 240 mg,
 aproximadamente 245 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 255 mg, aproximadamente 260 mg,
 aproximadamente 265 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 280 mg,
 10 aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 295 mg, aproximadamente 300 mg,
 aproximadamente 305 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 315 mg, aproximadamente 320 mg,
 aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 335 mg, aproximadamente 340 mg,
 aproximadamente 345 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 355 mg, aproximadamente 360 mg,
 aproximadamente 365 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 380 mg,
 15 aproximadamente 385 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 395 mg, aproximadamente 400 mg de
 medicamento o cualquier rango determinable a partir de las cantidades de dosis anteriores (por ejemplo, de
 aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg).
 En otra realización, la testosterona está presente en una cantidad mayor de aproximadamente 5 mg.

20 Como entenderán los expertos, las cantidades de testosterona incluida en la invención puede estar dentro de un
 volumen adecuado de fluido (por ejemplo, un vehículo o aceite adecuado), en base al método de administración y/o
 el dispositivo usado para administración, la concentración de testosterona deseada, etc, entre otras cosas. En una
 realización, la cantidad de medicamento contenido e inyectado desde la cámara de medicamento 22 puede ser de
 25 entre aproximadamente 0,02 ml y aproximadamente 4 ml, en algunas realizaciones menos de aproximadamente 3
 ml. En otras realizaciones, la cantidad de medicamento contenido e inyectado desde la cámara de medicamento 22
 puede ser de aproximadamente 0,02 ml, aproximadamente 0,04 ml, aproximadamente 0,06 ml, aproximadamente
 0,08 ml, aproximadamente 1,00 ml, aproximadamente 1,02 ml, aproximadamente 1,04 ml, aproximadamente 1,06
 ml, aproximadamente 1,08 ml, aproximadamente 2,00 ml, aproximadamente 2,02 ml, aproximadamente 2,04 ml,
 aproximadamente 2,06 ml, aproximadamente 2,08 ml, aproximadamente 3,00 ml, aproximadamente 3,02 ml,
 30 aproximadamente 3,04 ml, aproximadamente 3,06 ml, aproximadamente 3,08 ml, aproximadamente 4,00 ml,
 aproximadamente 4,02 ml, aproximadamente 4,04 ml, aproximadamente 4,06 ml, aproximadamente 4,08 ml,
 aproximadamente 5,00 ml, o cualquier rango determinable a partir de los volúmenes anteriores (por ejemplo, de
 aproximadamente 0,04 ml a aproximadamente 5,00 ml o de aproximadamente 1,04 ml a aproximadamente 3,02 ml).
 También pueden seleccionarse volúmenes más grandes dependiendo del medicamento o medicamentos concretos
 35 utilizados y la dosis requerida. En algunas realizaciones, por ejemplo, con referencia a la figura 6A, una jeringa
 prellenada 18 conteniendo la cantidad deseada de medicamento está montada en las partes restantes de un
 inyector 12. En algunas realizaciones, la jeringa prellenada 18 contiene de aproximadamente 0,02 ml a
 aproximadamente 4,00 ml de fluido conteniendo medicamento. En algunas realizaciones, la jeringa prellenada 18
 contiene aproximadamente 0,02 ml, aproximadamente 0,04 ml, aproximadamente 0,06 ml, aproximadamente 0,08
 40 ml, aproximadamente 1,00 ml, aproximadamente 1,02 ml, aproximadamente 1,04 ml, aproximadamente 1,06 ml,
 aproximadamente 1,08 ml, aproximadamente 2,00 ml, aproximadamente 2,02 ml, aproximadamente 2,04 ml,
 aproximadamente 2,06 ml, aproximadamente 2,08 ml, aproximadamente 3,00 ml, aproximadamente 3,02 ml,
 aproximadamente 3,04 ml, aproximadamente 3,06 ml, aproximadamente 3,08 ml, aproximadamente 4,00 ml,
 aproximadamente 4,02 ml, aproximadamente 4,04 ml, aproximadamente 4,06 ml, aproximadamente 4,08 ml,
 45 aproximadamente 5,00 ml, o cualquier rango determinable a partir de los volúmenes anteriores (por ejemplo, de
 aproximadamente 0,04 ml a aproximadamente 5,00 ml o de aproximadamente 1,04 ml a aproximadamente 3,02 ml)
 de uno o varios medicamentos.

50 En una realización se usa una forma éster de testosterona. En una realización, una formulación de testosterona
 incluida en la invención incluye testosterona enantato y/o testosterona cipionato, colectivamente denominadas aquí
 "testosterona". Se entiende que compuestos alternativos que incluyen la fracción de testosterona caen dentro del
 alcance del término "testosterona", incluyendo metabolitos activos de testosterona.

55 En una realización, una formulación de testosterona incluida en la invención es tal que puede ser administrada a
 través de una aguja de calibre fino, los métodos de administración y los dispositivos para administración abarcados
 y/o descritos en detalle en otro lugar de este documento. Un ejemplo no limitador de una aguja de calibre fino es una
 aguja de calibre 27. Sin embargo, otros ejemplos de agujas de calibre fino se describen en detalle en otro lugar de
 este documento. En una realización, una formulación de testosterona incluida en la invención, cuando se administra
 en combinación con un dispositivo incluido en la invención, se puede administrar una dosis usando una fuerza
 60 suficiente para superar suavemente la resistencia al flujo a través del cuerpo de jeringa o aguja. Métodos de
 determinar y optimizar el caudal para inyección de un medicamento también se describen en detalle en otro lugar de
 este documento.

65

IV. Métodos de tratamiento

La presente descripción proporciona, en parte, un método, dispositivo, y composición para tratar hipogonadismo, infertilidad reducida, falta de libido o disfunción eréctil, osteoporosis y anemia, un método para promover la ampliación del pene y el crecimiento en altura, y método de estimular la médula ósea y el apetito.

- 5 La concentración de testosterona en el flujo sanguíneo de un sujeto dependerá de la cantidad de testosterona en la composición administrada al sujeto, así como la ruta de administración y la formulación específica usada.

En una realización, un sujeto es tratado con una sola dosis de una composición incluida en la invención. En una realización, un sujeto es tratado con dos o más dosis de una composición incluida en la invención. En una realización, un sujeto es tratado con múltiples dosis de una composición incluida en la invención. En una realización, un sujeto tratado con múltiples dosis es tratado durante al menos un día. En una realización, un sujeto tratado con múltiples dosis es tratado durante al menos una semana. En una realización, un sujeto tratado con múltiples dosis es tratado durante al menos un mes. En algunas realizaciones, un paciente es inyectado cada semana o cada dos semanas con una o varias dosis de testosterona. El paciente es inyectado preferiblemente, aunque sin limitación, en el abdomen o el muslo.

V. Farmacocinética

En una realización, una composición incluyendo testosterona (por ejemplo, una composición de testosterona sin conservante) administrada a un sujeto incluida en la invención proporciona farmacocinética, incluyendo biodisponibilidad sistémica, que tiene sustancialmente la misma (o similar) farmacocinética, incluyendo biodisponibilidad sistémica, de la testosterona cuando se administra la misma dosis de testosterona a dicho sujeto usando aguja y jeringa, por vía intramuscular o subcutánea. En otra realización, el método de tratar hipogonadismo incluido en la invención incluye introducir en el tejido subcutáneo, intradérmico o intramuscular de un sujeto, desde un dispositivo de inyección de chorro asistido por aguja, una composición incluyendo testosterona (por ejemplo, sin conservante) en una dosis del orden de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg, donde el perfil farmacocinético de dicha testosterona administrada por dicho dispositivo de inyección de chorro asistido por aguja es sustancialmente la misma que el perfil farmacocinético de la misma dosis de dicha testosterona cuando se administra a dicho sujeto mediante aguja y jeringa, por vía intramuscular o subcutánea.

En el sentido en que se usa en este documento, los valores obtenidos o calculados para testosterona medida puede tener referencia a la testosterona total, testosterona libre, testosterona biodisponible o testosterona en suero.

En una realización, la testosterona administrada según la descripción incluida en la invención logra bioequivalencia comparable, por ejemplo, perfil farmacocinético generando C_{max} y T_{max} durante el mismo período de tiempo en comparación a cuando la misma dosis de testosterona es administrada mediante una aguja y jeringa, por vía intramuscular, intradérmica o subcutánea. En una realización, la testosterona administrada según la descripción incluida en la invención logra un perfil farmacocinético que es superior al obtenido generando C_{max} y T_{max} durante el mismo período de tiempo en comparación a cuando la misma dosis de testosterona es administrada mediante una aguja y jeringa, por vía intramuscular, intradérmica o subcutánea.

En una realización, una composición incluyendo testosterona (por ejemplo, una composición sin conservante) administrada a un sujeto según los métodos aquí descritos proporciona una farmacocinética mejorada, incluyendo biodisponibilidad sistémica, de testosterona cuando la misma dosis de testosterona es administrada a dicho sujeto usando uno de una crema transdérmica, gel o parche o aguja y jeringa, por vía intramuscular, intradérmica o subcutánea. En una realización, un método de administrar testosterona según la descripción incluida en la invención incluye introducir en el tejido subcutáneo, intradérmico o intramuscular de un sujeto, desde un dispositivo inyector incluido en la invención y descrito en otro lugar en este documento, una composición incluyendo testosterona (por ejemplo, sin conservante) en una dosis del orden de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg, donde el perfil farmacocinético de testosterona administrada por el dispositivo inyector se mejora con relación al perfil farmacocinético de la misma dosis de dicha testosterona cuando es administrada a dicho sujeto mediante uno de una crema transdérmica, gel o parche o aguja y jeringa, por vía intramuscular, intradérmica o subcutánea. En una realización, un método de administrar testosterona según la descripción incluida en la invención incluye introducir en el tejido subcutáneo, intradérmico o intramuscular de un sujeto, desde un dispositivo de inyección de chorro asistido por aguja incluido en la invención y descrito en otro lugar en este documento, una composición incluyendo testosterona (por ejemplo, sin conservante) en una dosis del orden de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg, donde el perfil farmacocinético de testosterona administrada por el dispositivo de inyección de chorro asistido por aguja es bioequivalente al medicamento de la lista de referencia cuando es administrado mediante aguja y jeringa, por vía intramuscular, intradérmica o subcutánea. En otra realización, el perfil farmacocinético bioequivalente de la testosterona administrada por el dispositivo de inyección de chorro asistido por aguja mejora en comparación con el medicamento de la lista de referencia cuando es administrada mediante aguja y jeringa, por vía intramuscular, intradérmica o subcutánea.

En una realización de una dosis de 5 mg a 400 mg de la presente descripción, el perfil farmacocinético proporciona un aumento lineal en la exposición de testosterona con incrementos de la dosis de testosterona administrada. En una realización, el perfil farmacocinético proporciona aumentos proporcionales de dosis en exposición de

testosterona (AUC y/o C_{max}). En otra realización, el perfil farmacocinético proporciona una relación lineal o no lineal entre AUC (ng*h/ml) de testosterona y la dosis de testosterona cuando los valores de AUC (ng*h/ml) se representan contra los valores de dosis correspondientes en un plano cartesiano. En otra realización, el perfil farmacocinético proporciona una relación lineal o no lineal entre C_{max} de testosterona y la dosis de testosterona cuando los valores C_{max} se representan contra los valores de dosis correspondientes en un plano cartesiano. La información farmacocinética con relación a testosterona y un inyector de chorro asistido por aguja también puede verse en la Solicitud Provisional, en tramitación, número de serie 61/621298, cuyo contenido se incorpora por ello por referencia en su totalidad.

10 Modulación de los niveles de hematocrito

En un aspecto, la presente invención proporciona un método de modular o controlar el nivel de hematocrito en la sangre de un sujeto, que es susceptible a un cambio en sus niveles de hematocrito en sangre en respuesta a un cambio en los niveles de hormona androgénica o sexual, por ejemplo, testosterona, en sangre. En una realización, el método de modular o controlar el nivel de hematocrito incluye administrar a un sujeto, que es susceptible a un cambio en sus niveles de hematocrito en sangre en respuesta a un cambio en los niveles de testosterona en sangre, testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, según la descripción proporcionada en este documento, por ejemplo, administración subcutánea. En algunas realizaciones, la testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra usando el dispositivo de inyección ilustrado y descrito en este documento.

Tal modulación puede ser útil para evitar o reducir la incidencia de uno o varios eventos adversos (por ejemplo, un diagnóstico de policitemia primaria o secundaria, hiperviscosidad, accidente cerebral vascular, DVT o problemas de sangrado).

En algunas realizaciones, la concentración máxima de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la sangre (suero o plasma) del sujeto, después de la administración de una dosis de la testosterona o del éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma al sujeto, (" C_{max} "), se mantiene a o por debajo de un valor o dentro de un rango de valores descritos más adelante y/o en otro lugar en esta descripción.

En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, la concentración máxima de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la sangre (suero o plasma) del sujeto, después de la administración de una dosis de la testosterona o del éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma al sujeto, (" C_{max} "), se mantiene a un valor de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl.

En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, el sujeto tiene una edad de aproximadamente al menos 50 años. En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, el sujeto tiene una edad de aproximadamente al menos 60 años. En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, el sujeto tiene una edad de aproximadamente al menos 65 años. En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, el sujeto tiene una edad de aproximadamente al menos 70 años. En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, el sujeto tiene una edad de aproximadamente al menos 75 años. En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, el sujeto tiene una edad de aproximadamente 50 años a 75 años. En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, el sujeto tiene una edad de aproximadamente 60 años a 70 años. En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, el sujeto tiene una edad de aproximadamente 75 años.

Para medir el hematocrito, se puede usar técnicas hematológicas estándar (por ejemplo, mediciones del volumen corpuscular medio). Los rangos normales o base de hematocrito varían, pero son típicamente según lo siguiente (se exponen valores decimales y porcentuales intercambiables):

Varones - 0,40-0,54/40%-54%

Hembras - 0,36-0,46/36%-46%

Recién nacidos - 0,53-0,69/53%-69%.

En algunas realizaciones, los recién nacidos tienen una edad de aproximadamente un día, pero menos de aproximadamente un mes. En algunas realizaciones, los recién nacidos tienen una edad de aproximadamente un día, pero menos de aproximadamente dos meses. En algunas realizaciones, los recién nacidos tienen una edad de aproximadamente un día, pero menos de aproximadamente tres meses. En algunas realizaciones, los recién nacidos tienen una edad de aproximadamente un día, pero menos de aproximadamente cuatro meses. En algunas realizaciones, los recién nacidos tienen una edad de aproximadamente un día, pero menos de aproximadamente cinco meses. En algunas realizaciones, los recién nacidos tienen una edad de aproximadamente un día, pero menos de aproximadamente seis meses. En algunas realizaciones, los recién nacidos tienen una edad de aproximadamente un día, pero menos de aproximadamente siete meses. En algunas realizaciones, los recién

nacidos tienen una edad de aproximadamente un día, pero menos de aproximadamente ocho meses. En algunas realizaciones, los recién nacidos tienen una edad de aproximadamente un día, pero menos de aproximadamente nueve meses. En algunas realizaciones, los recién nacidos tienen una edad de aproximadamente un día, pero menos de aproximadamente diez meses. En algunas realizaciones, los recién nacidos tienen una edad del orden de aproximadamente un día hasta aproximadamente un año.

En algunas realizaciones, un sujeto tiene un nivel de hematocrito base, donde el nivel de hematocrito del sujeto después de la administración de testosterona se mantiene a o por encima del nivel base de hematocrito, pero por debajo o aproximadamente a un nivel de hematocrito definido por la ecuación siguiente:

$$\text{Hematocrito base} + X \cdot \text{Hematocrito base}$$

En algunas realizaciones, el hematocrito base puede ser un valor de o aproximadamente 0,35, 0,36, 0,4, 0,46, 0,5, o 0,54. Donde X se selecciona del grupo a o aproximadamente 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, o 0,6.

En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, el nivel de hematocrito producido en el sujeto se mantiene a o aproximadamente un valor normal (por ejemplo, base), pero por debajo de un nivel de hematocrito seleccionado de 54%, 60%, 65% y 70%.

En algunas realizaciones de un método de modular o controlar el nivel de hematocrito, en varones, el nivel de hematocrito producido en el sujeto no excede de un valor seleccionado de 54%, 60%, 65%, y 70%. En hembras, los niveles no exceden de un valor seleccionado de 46%, 50% y 60%.

En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, una administración subcutánea de una dosis de testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma al sujeto produce un nivel de hematocrito en el sujeto que reduce la incidencia de un evento adverso que un nivel de hematocrito correspondiente produce en el sujeto después de una administración intramuscular de la misma dosis de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, una administración subcutánea de la dosis de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma al sujeto produce un nivel de hematocrito más estable en el sujeto que el nivel de hematocrito correspondiente producido en el sujeto después de una administración intramuscular de la misma dosis de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, dosis adecuadas de testosterona y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma incluyen niveles de dosis aquí proporcionados más adelante y/o en otro lugar de esta descripción.

En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, el sujeto es un varón. En algunas realizaciones del método de modular o controlar el nivel de hematocrito, el sujeto es una hembra.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratar hipogonadismo en un sujeto que necesita tratamiento, incluyendo dicho método introducir en el tejido subcutáneo o intramuscular de un paciente que necesita testosterona, desde un dispositivo de inyección de chorro asistido por aguja, una composición incluyendo testosterona (por ejemplo, sin conservante) en una dosis del orden de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg, donde dicho método proporciona un perfil farmacocinético por el que la exposición de testosterona aumenta linealmente en proporción a incrementos de la intensidad (o nivel) de la dosis de testosterona. En una realización, el perfil farmacocinético proporciona una AUC que aumenta linealmente en proporción a incrementos en la intensidad (o nivel) de la dosis de testosterona administrada. En otra realización, el perfil farmacocinético proporciona un C_{max} que incrementa linealmente en proporción a incrementos en el nivel de dosis de testosterona administrada.

A efectos de comparación, se puede usar testosterona comercialmente disponible y las guías de medicación asociadas y los prospectos de Androgel 1% (NDA número 021015), Androgel 1,62% (NDA número 022309), Testim (NDA número 021454) y Axiron (NDA número 022504), y los prospectos de cada uno de los anteriores se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

A. Niveles efectivos de testosterona en plasma

En una realización, un método de administrar testosterona incluye administrar una composición incluyendo una dosis unitaria de testosterona (por ejemplo, sin conservante) o éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo farmacéuticamente aceptable subcutáneamente a un mamífero, donde, después de la administración, el nivel de testosterona en plasma se mantiene a un nivel terapéuticamente efectivo durante un período de tiempo. En una realización, un período de tiempo Z1 es el período de tiempo para que el nivel de testosterona en plasma se mantenga a un nivel terapéuticamente efectivo.

En otra realización, una composición incluida en la invención, cuando es administrada según los métodos y los dispositivos incluidos en la invención, mantiene el nivel de testosterona en plasma a un nivel terapéuticamente efectivo comenzando aproximadamente 1 minuto después de la administración y terminando aproximadamente 1 mes después de la administración. En tal realización, una composición incluida en la invención, cuando es administrada según los métodos y los dispositivos incluidos en la invención, mantiene el nivel de testosterona en plasma a un nivel terapéuticamente efectivo comenzando aproximadamente 2 minutos después de la administración, o aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, o aproximadamente 12 horas después de la administración, hasta aproximadamente 1 mes después de la administración. En una realización, una composición incluida en la invención, cuando es administrada según los métodos y los dispositivos incluidos en la invención, mantiene el nivel de testosterona en plasma a un nivel terapéuticamente efectivo comenzando aproximadamente 1 minuto después de la administración y terminando aproximadamente 25 días después de la administración, aproximadamente 20 días después de la administración, aproximadamente 15 días después de la administración, aproximadamente 14 días después de la administración, aproximadamente 13 días después de la administración, aproximadamente 12 días después de la administración, aproximadamente 11 días después de la administración, aproximadamente 10 días después de la administración, aproximadamente 9 días después de la administración, aproximadamente 8 días después de la administración, aproximadamente 7 días después de la administración, aproximadamente 6 días después de la administración, aproximadamente 5 días después de la administración, aproximadamente 4 días después de la administración, aproximadamente 3 días después de la administración, aproximadamente 2 días después de la administración, aproximadamente 1 día después de la administración, o aproximadamente 0,5 días después de la administración.

En una realización, una primera dosis tiene un primer perfil y las dosis posteriores (que pueden ser idénticas o diferentes de la primera dosis) imparten perfiles diferentes. Dependiendo de la respuesta del paciente, la dosis, el volumen de la dosis y el tiempo de dosis posteriores, el perfil farmacocinético de un paciente puede ser personalizado para satisfacer las necesidades de un paciente concreto mediante la utilización de la presente invención. En algunas realizaciones, la presente invención puede ser usada para mantener niveles terapéuticos de testosterona durante y/o a lo largo de un ciclo de dosis preestablecido (por ejemplo, una dosis semanal durante: 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, dos meses, cinco meses, un año o más).

En una realización, un método de administrar testosterona incluye administrar una composición incluyendo una dosis unitaria de una testosterona (por ejemplo, sin conservante) o éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo farmacéuticamente aceptable subcutáneamente a un mamífero, donde, después de la administración, el nivel de testosterona en plasma se mantiene entre aproximadamente 300 ng/dl y aproximadamente 1100 ng/dl durante un período de tiempo "Z1"

En una realización, una composición incluida en la invención, cuando es administrada según los métodos y los dispositivos incluidos en la invención, mantiene el nivel de testosterona en plasma entre, por ejemplo, aproximadamente 300 ng/dl y aproximadamente 1100 ng/dl comenzando aproximadamente 1 minuto después de la administración y terminando aproximadamente 1 mes después de la administración. En otra realización, una composición incluida en la invención, cuando es administrada según los métodos y los dispositivos incluidos en la invención, mantiene el nivel de testosterona en plasma entre, por ejemplo, aproximadamente 300 ng/dl y aproximadamente 1100 ng/dl comenzando aproximadamente 2 minutos después de la administración, o aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, o comenzando en aproximadamente 12 horas después de la administración, hasta aproximadamente 1 mes después de la administración. En una realización, una composición incluida en la invención, cuando es administrada según los métodos y los dispositivos incluidos en la invención, mantiene el nivel de testosterona en plasma entre, por ejemplo, aproximadamente 300 ng/dl y aproximadamente 1100 ng/dl comenzando aproximadamente 1 minuto después de la administración y terminando aproximadamente 25 días después de la administración, aproximadamente 20 días después de la administración, aproximadamente 15 días después de la administración, aproximadamente 14 días después de la administración, aproximadamente 13 días después de la administración, aproximadamente 12 días después de la administración, aproximadamente 11 días después de la administración, aproximadamente 10 días después de la administración, aproximadamente 9 días después de la administración, aproximadamente 8 días después de la administración, aproximadamente 7 días después de la administración, aproximadamente 6 días después de la administración, aproximadamente 5 días después de la administración, aproximadamente 4 días después de la administración, aproximadamente 3 días después de la administración, aproximadamente 2 días después de la administración, o terminando aproximadamente 0,5 días después de la administración.

En una realización, el nivel de testosterona en plasma se mantiene a un valor seleccionado del grupo que consta de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 350 ng/dl a aproximadamente 1050 ng/dl, de aproximadamente 400 ng/dl a aproximadamente 1000 ng/dl, de aproximadamente 450 ng/dl a aproximadamente 950 ng/dl, de aproximadamente 500 ng/dl a aproximadamente 900 ng/dl, de aproximadamente 550 ng/dl a aproximadamente 850 ng/dl, de aproximadamente 600 ng/dl a aproximadamente 800 ng/dl, de aproximadamente 650 ng/dl a aproximadamente 750 ng/dl, y de aproximadamente 675 ng/dl a aproximadamente 725 ng/dl. En una realización, el nivel de testosterona en plasma se mantiene a un valor seleccionado del grupo que consta de aproximadamente 300 ng/dl, aproximadamente 350 ng/dl, aproximadamente 400 ng/dl, aproximadamente 450 ng/dl, aproximadamente 500 ng/dl, aproximadamente 550 ng/dl, aproximadamente 600 ng/dl, aproximadamente 650 ng/dl, aproximadamente 700 ng/dl, aproximadamente 750 ng/dl, aproximadamente 800 ng/dl, aproximadamente 850 ng/dl, aproximadamente 900 ng/dl, aproximadamente 950 ng/dl, aproximadamente 1000 ng/dl, aproximadamente 1050 ng/dl, y aproximadamente 1100 ng/dl. En una realización, el nivel de testosterona en plasma se mantiene a un valor seleccionado del grupo que consta de al menos aproximadamente 300 ng/dl, al menos aproximadamente 350 ng/dl, al menos aproximadamente 400 ng/dl, al menos aproximadamente 450 ng/dl, al menos aproximadamente 500 ng/dl, al menos aproximadamente 550 ng/dl, al menos aproximadamente 600 ng/dl, al menos aproximadamente 650 ng/dl, al menos aproximadamente 700 ng/dl, al menos aproximadamente 750 ng/dl, al menos aproximadamente 800 ng/dl, al menos aproximadamente 850 ng/dl, al menos aproximadamente 900 ng/dl, al menos aproximadamente 950 ng/dl, al menos aproximadamente 1000 ng/dl, al menos aproximadamente 1050 ng/dl, y al menos aproximadamente 1100 ng/dl. En una realización, el nivel de testosterona en plasma se mantiene a un valor seleccionado del grupo que consta de aproximadamente 300 ng/dl o menos, aproximadamente 350 ng/dl o menos, aproximadamente 400 ng/dl o menos, aproximadamente 450 ng/dl o menos, aproximadamente 500 ng/dl o menos, aproximadamente 550 ng/dl o menos, aproximadamente 600 ng/dl o menos, aproximadamente 650 ng/dl o menos, aproximadamente 700 ng/dl o menos, aproximadamente 750 ng/dl o menos, aproximadamente 800 ng/dl o menos, aproximadamente 850 ng/dl o menos, aproximadamente 900 ng/dl o menos, aproximadamente 950 ng/dl o menos, aproximadamente 1000 ng/dl o menos, aproximadamente 1050 ng/dl o menos, y aproximadamente 1100 ng/dl o menos.

En algunas realizaciones, el nivel de testosterona se mantiene como se ilustra en la figura 12. En una realización, el nivel de testosterona mantenido como se ilustra en la figura 12 es en un mamífero. En una realización, el nivel de testosterona mantenido como se ilustra en la figura 12 es en el suero de un mamífero. En una realización, el mamífero es un humano.

B. Mantenimiento de testosterona en plasma a niveles elevados o dentro de niveles efectivos

En otra realización, se proporciona en este documento un método para mantener niveles elevados de testosterona en plasma en un mamífero que los necesita. En algunas realizaciones, esto implica mantener niveles en plasma a partir de una dosis subcutánea a o por encima de los niveles terapéuticos (por ejemplo, aproximadamente 400 ng/dl, aproximadamente 500 ng/dl, aproximadamente 600 ng/dl, aproximadamente 700 ng/dl, aproximadamente 800 ng/ml, aproximadamente 900 ng/dl) durante un período de tiempo prolongado. En algunas realizaciones el nivel se mantiene durante un período de tiempo que es más largo que una dosis intramuscular del mismo volumen y concentración. En una realización, el método incluye administrar una composición incluyendo una dosis unitaria de testosterona (por ejemplo, sin conservante) o éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en un vehículo farmacéuticamente aceptable subcutáneamente a un mamífero, donde, después de la administración, el nivel de testosterona en plasma se mantiene a un nivel elevado de hasta aproximadamente 1800 ng/dl durante un período de tiempo. En una realización, el período de tiempo durante el que los niveles de testosterona en plasma se mantienen un nivel elevado se denomina un "período de tiempo Z2".

En algunas realizaciones, el nivel de testosterona en plasma se mantiene a un valor elevado seleccionado del grupo que consta de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 400 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 500 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 600 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 700 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 800 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 900 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 1000 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 400 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 500 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 600 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 700 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 800 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 900 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 1000 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1700 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1600 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1400 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1300 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1200 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1000 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 900 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 800 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 700 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 600 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 500 ng/dl o de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 400 ng/dl.

En algunas realizaciones, los niveles de testosterona en plasma sanguíneo se mantienen primariamente entre 400 y 1100 ng/dl, más típicamente entre 400 y 900 ng/dl, durante el transcurso de un régimen de tratamiento. En algunas realizaciones, los niveles en plasma sanguíneo a un valor de entre aproximadamente 400 y aproximadamente 1000 ng/dl se consideran "terapéuticamente efectivos", en particular para mantenimiento constante de niveles de testosterona durante un régimen de tratamiento.

En una realización, una composición incluida en la invención, cuando es administrada según los métodos y los dispositivos incluidos en la invención, mantiene el nivel de testosterona en plasma a un nivel elevado comenzando aproximadamente 1 minuto después de la administración y terminando aproximadamente 1 mes después de la administración. En una realización, una composición incluida en la invención, cuando es administrada según los métodos y los dispositivos incluidos en la invención, mantiene el nivel de testosterona en plasma a un nivel elevado comenzando aproximadamente 2 minutos después de la administración, o aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 4 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, o aproximadamente 12 horas después de la administración, hasta aproximadamente 1 mes después de la administración. En una realización, una composición incluida en la invención, cuando es administrada según los métodos y los dispositivos incluidos en la invención, mantiene el nivel de testosterona en plasma a un nivel elevado comenzando aproximadamente 1 minuto después de la administración y terminando aproximadamente 25 días después de la administración, aproximadamente 20 días después de la administración, aproximadamente 15 días después de la administración, aproximadamente 14 días después de la administración, aproximadamente 13 días después de la administración, aproximadamente 12 días después de la administración, aproximadamente 11 días después de la administración, aproximadamente 10 días después de la administración, aproximadamente 9 días después de la administración, aproximadamente 8 días después de la administración, aproximadamente 7 días después de la administración, aproximadamente 6 días después de la administración, aproximadamente 5 días después de la administración, aproximadamente 4 días después de la administración, aproximadamente 3 días después de la administración, aproximadamente 2 días después de la administración, aproximadamente 1 día después de la administración, o aproximadamente 0,5 días después de la administración.

C. Concentración máxima en plasma

En otra realización, en este documento se proporciona un método para obtener unos niveles máximos de testosterona en plasma en un mamífero que lo necesita. En una realización, en este documento se proporciona un método, usando las composiciones y dispositivos incluidos en la invención, para obtener una concentración máxima de testosterona en plasma, después de que la concentración de testosterona en plasma disminuye a un nivel terapéuticamente efectivo durante un período de tiempo. En otra realización, en este documento se proporciona un método, usando las composiciones y dispositivos incluidos en la invención, para obtener una concentración máxima de testosterona en plasma, después de que la concentración de testosterona en plasma disminuye a un nivel elevado durante un período de tiempo.

En algunas realizaciones, un nivel máximo de testosterona es del rango de aproximadamente 400 ng/dl a 2400 ng/dl, 500 ng/dl a 2400 ng/dl, 600 ng/dl a 2400 ng/dl, 700 ng/dl a 2400 ng/dl, 800 ng/dl a 2400 ng/dl, 900 ng/dl a 2400 ng/dl, 1000 ng/dl a 2400 ng/dl, 1100 ng/dl a 2400 ng/dl, 1200 ng/dl a 2400 ng/dl, 1300 ng/dl a 2400 ng/dl, 1400 ng/dl a 2400 ng/dl, 1500 ng/dl a 2400 ng/dl, 1600 ng/dl a 2400 ng/dl, 1700 ng/dl a 2400 ng/dl, 1800 ng/dl a 2400 ng/dl, 1900 ng/dl a 2400 ng/dl, 2000 ng/dl a 2400 ng/dl, 2100 ng/dl a 2400 ng/dl, 2200 ng/dl a 2400 ng/dl, o aproximadamente 2300 ng/dl a 2400 ng/dl.

En otra realización, en este documento se proporciona un método, usando las composiciones y dispositivos incluidos en la invención, para obtener una concentración máxima de testosterona en plasma, después de que la concentración de testosterona en plasma disminuye a un nivel inferior al máximo durante un período de tiempo, seleccionándose el nivel inferior al máximo de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 400 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 500 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 600 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 700 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 800 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 900 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 1000 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 400 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 500 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 600 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 700 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 800 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1700 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1600 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1500 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1400 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1300 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1200 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de

aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1000 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 900 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 800 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 700 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 600 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 500 ng/dl, o de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 400 ng/dl.

En una realización, en este documento se proporciona un método, usando las composiciones y dispositivos incluidos en la invención, para obtener una concentración máxima de testosterona en plasma, en el que la concentración máxima de testosterona en plasma se logra a aproximadamente 48 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 horas, o aproximadamente 0,5 horas. En una realización, la concentración máxima de testosterona en plasma se logra en menos de 48 horas, menos de 36 horas, menos de 24 horas, menos de 18 horas, menos de 12 horas, menos de 11 horas, menos de 10 horas, menos de 9 horas, menos de 8 horas, menos de 7 horas, menos de 6 horas, menos de 5 horas, menos de 4 horas, menos de 3 horas, menos de 2 horas, menos de 1 horas o menos de 0,5 horas.

D. Mantenimiento de niveles efectivos de testosterona después de disminuciones de dosis comparativas por debajo de los niveles efectivos

En una realización, se halló inesperadamente que la administración de una composición de testosterona incluida en la invención proporciona un nivel de testosterona en plasma que se mantiene a un nivel terapéuticamente efectivo durante un período más largo de tiempo que una **dosis** de testosterona **equivalente** cuando es administrada al mismo sujeto mediante uno de una crema transdérmica, gel o parche o aguja y jeringa, por vía intramuscular, intradérmica o subcutánea. En una realización, en un tiempo después de la inyección, una composición de testosterona incluida en la invención (por ejemplo, sin conservante) mantiene una concentración más alta de testosterona en plasma que una testosterona **equivalente** administrada al mismo sujeto mediante uno de una crema transdérmica, gel o parche o inyección intramuscular por aguja y jeringa durante el mismo período de tiempo.

Con referencia a las figuras y en particular a la figura 12, en una realización, un método de administrar testosterona incluye administrar una composición incluyendo una dosis unitaria de testosterona en un vehículo farmacéuticamente aceptable subcutáneamente a un mamífero, donde, después de la administración, el nivel de testosterona en plasma se mantiene entre aproximadamente 700 ng/dl y aproximadamente 1800 ng/dl durante un período de tiempo, "Z2", donde el nivel de testosterona en plasma también se mantiene entre aproximadamente 300 ng/dl y aproximadamente 1100 ng/dl durante un período de tiempo, "Z3", que es el tiempo después de que el nivel en plasma de una dosis equivalente administrada por vía intramuscular cae por debajo del nivel en plasma de la dosis administrada subcutáneamente en el mismo punto de tiempo después de la administración.

En una realización, el nivel en plasma de una dosis equivalente administrada por vía intramuscular cae por debajo del nivel en plasma de la dosis administrada subcutáneamente aproximadamente 1 día después de la administración, aproximadamente 2 días después de la administración, aproximadamente 3 días después de la administración, aproximadamente 4 días después de la administración, aproximadamente 5 días después de la administración, aproximadamente 6 días después de la administración, aproximadamente 7 días después de la administración, aproximadamente 8 días después de la administración, aproximadamente 9 días después de la administración, aproximadamente 10 días después de la administración, aproximadamente 11 días después de la administración, aproximadamente 12 días después de la administración, aproximadamente 13 días después de la administración o aproximadamente 14 días después de la administración.

En una realización, y con referencia a la figura 12, después de la administración, el nivel de testosterona en plasma se mantiene, durante un período de tiempo Z2, a o entre un nivel seleccionado de: aproximadamente 700 ng/dl y aproximadamente 1800 ng/dl, aproximadamente 750 ng/dl y aproximadamente 1750 ng/dl, aproximadamente 800 ng/dl y aproximadamente 1700 ng/dl, aproximadamente 850 ng/dl y aproximadamente 1650 ng/dl, aproximadamente 900 ng/dl y aproximadamente 1600 ng/dl, aproximadamente 950 ng/dl y aproximadamente 1550 ng/dl, aproximadamente 1000 ng/dl y aproximadamente 1500 ng/dl, aproximadamente 1050 ng/dl y aproximadamente 1450 ng/dl, aproximadamente 1100 ng/dl y aproximadamente 1400 ng/dl, aproximadamente 1150 ng/dl y aproximadamente 1350 ng/dl, y aproximadamente 1200 ng/dl y aproximadamente 1300 ng/dl.

En una realización, después de la administración, el nivel de testosterona en plasma se mantiene, durante un período de tiempo Z2, a un nivel seleccionado del grupo que consta de aproximadamente 700 ng/dl, aproximadamente 750 ng/dl, aproximadamente 800 ng/dl, aproximadamente 850 ng/dl, aproximadamente 900 ng/dl, aproximadamente 950 ng/dl, aproximadamente 1000 ng/dl, aproximadamente 1050 ng/dl, aproximadamente 1100 ng/dl, aproximadamente 1150 ng/dl, aproximadamente 1200 ng/dl, aproximadamente 1250 ng/dl, aproximadamente 1300 ng/dl, aproximadamente 1350 ng/dl, aproximadamente 1400 ng/dl, aproximadamente 1450 ng/dl, aproximadamente 1500 ng/dl, aproximadamente 1550 ng/dl, aproximadamente 1600 ng/dl, aproximadamente 1650 ng/dl, aproximadamente 1700 ng/ml, aproximadamente 1750 ng/ml, y aproximadamente 1800 ng/dl.

En una realización, un período de tiempo Z2 es al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 12 horas, al menos 18 horas, al menos 24 horas, al menos 36 horas, al menos 48 horas, o al menos 72 horas.

5 En una realización, el nivel de testosterona en plasma se mantiene por encima del nivel en plasma para testosterona administrada mediante una dosis equivalente administrada por vía intramuscular en el mismo punto de tiempo, durante un período de tiempo Z3. En otra realización, el nivel de testosterona en plasma se mantiene por encima de niveles terapéuticos de testosterona durante un período de tiempo Z3.

10 En otra realización, y con referencia a la figura 12, después de la administración, el nivel de testosterona en plasma se mantiene durante un período de tiempo Z3 después de que el nivel en plasma de una dosis equivalente administrada por vía intramuscular cae por debajo del nivel en plasma de la dosis administrada subcutáneamente en el mismo punto de tiempo después de la administración, a un valor seleccionado del grupo que consta de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1100 ng/dl, de aproximadamente 350 ng/dl a aproximadamente 1050 ng/dl, de aproximadamente 400 ng/dl a aproximadamente 1000 ng/dl, de aproximadamente 450 ng/dl a aproximadamente 950 ng/dl, de aproximadamente 500 ng/dl a aproximadamente 900 ng/dl, de aproximadamente 550 ng/dl a aproximadamente 850 ng/dl, de aproximadamente 600 ng/dl a aproximadamente 800 ng/dl, de aproximadamente 650 ng/dl a aproximadamente 750 ng/dl, de aproximadamente 675 ng/dl a aproximadamente 725 ng/dl y superior a aproximadamente 300 ng/dl.

20 En una realización, después de la administración, el nivel de testosterona en plasma se mantiene, durante un período de tiempo Z3 después de que el nivel en plasma de una dosis equivalente administrada por vía intramuscular cae por debajo del nivel en plasma de la dosis administrada subcutáneamente en el mismo punto de tiempo después de la administración, a un valor seleccionado del grupo que consta de aproximadamente 300 ng/dl, aproximadamente 350 ng/dl, aproximadamente 400 ng/dl, aproximadamente 450 ng/dl, aproximadamente 500 ng/dl, aproximadamente 550 ng/dl, aproximadamente 600 ng/dl, aproximadamente 650 ng/dl, aproximadamente 700 ng/dl, aproximadamente 750 ng/dl, aproximadamente 800 ng/dl, aproximadamente 850 ng/dl, aproximadamente 900 ng/dl, aproximadamente 950 ng/dl, aproximadamente 1000 ng/dl, aproximadamente 1050 ng/dl, y aproximadamente 1100 ng/dl.

30 En una realización, un período de tiempo Z3 es al menos 1 hora, al menos 2 horas, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 12 horas, al menos 18 horas, al menos 24 horas, al menos 36 horas, al menos 48 horas, o al menos 72 horas.

35 **E. Mantenimiento de niveles efectivos en tratamientos múltiples**

Múltiples tratamientos pueden incluir administración de dos o más dosis de testosterona (por ejemplo, sin conservante) según una combinación de composiciones, dispositivos y métodos incluidos en la invención. En una realización, el nivel de testosterona en plasma en el período de tiempo Z3 se mantiene a niveles terapéuticamente efectivos (por ejemplo, un estado constante a o por encima de 300 ng/dl o a o por encima de aproximadamente 400 ng/dl u otros valores potenciales, como se ha descrito anteriormente). En una realización, el nivel de testosterona en plasma en el período de tiempo Z3 se mantiene a o por encima de un nivel terapéuticamente efectivo mientras se administra una segunda dosis. En una realización, el nivel de testosterona en plasma en el período de tiempo Z3 se mantiene por encima de un nivel terapéuticamente efectivo hasta que se administre una segunda dosis. En una realización, el nivel de testosterona en plasma en el período de tiempo Z3 se mantiene a un nivel elevado. En una realización, el nivel de testosterona en plasma en el período de tiempo Z3 se mantiene a un nivel de entre 300 ng/dl y 700 ng/dl, entre 300 ng/dl y 1100 ng/dl, entre 300 ng/dl y 1800 ng/dl, entre 700 ng/dl y 1100 ng/dl, entre 700 ng/dl y 1800 ng/dl, o entre 1100 ng/dl y 1800 ng/dl, y/o superior a aproximadamente 300 ng/dl, hasta que se administre una segunda dosis, después de lo que los niveles de testosterona en sangre aumentarán probablemente de nuevo según farmacocinética conocida.

En una realización, la administración de una composición de testosterona incluida en la invención proporciona un efecto estimulante inmediatamente después de la inyección, de modo que el nivel de testosterona en plasma es superior a un nivel terapéutico de testosterona en plasma durante un período de tiempo, pero no tan alto que sea tóxico para el sujeto. En una realización, los niveles estimulantes de testosterona en plasma pueden ser detectados midiendo los niveles de testosterona en plasma. En otra realización, los niveles estimulantes de testosterona pueden ser detectados midiendo un suceso para niveles de testosterona en plasma, tal como, aunque sin limitación, uno o varios perfiles endocrinológicos del sujeto al que se administró la testosterona. En una realización, los marcadores endocrinológicos incluyen, aunque sin limitación, proliferación de glóbulos rojos y/os otros marcadores indicativos de función hormonal.

F. Efecto estimulante

65 En otra realización, la administración de una composición de testosterona incluida en la invención proporciona un efecto estimulante inmediatamente después de la inyección, de tal manera que el nivel de testosterona en plasma es superior a un nivel terapéutico de testosterona en plasma durante un período de tiempo, pero no tan alto que sea

tóxico para el sujeto. Después de que los niveles de testosterona en plasma caen desde los niveles estimulantes, los niveles de testosterona en plasma caen dentro de los niveles terapéuticamente efectivos como se explica en este documento. En una realización, la administración de una composición de testosterona incluida en la invención proporciona un efecto estimulante mínimo inmediatamente después de la inyección, de tal manera que el nivel de testosterona en plasma es superior a un nivel terapéutico de testosterona en plasma durante un período de tiempo, pero no tan alto que sea tóxico para el sujeto, después de que los niveles de testosterona en plasma caen dentro de los niveles terapéuticamente efectivos como se explica en este documento. En una realización, la administración de una composición de testosterona incluida en la invención no proporciona efecto estimulante inmediatamente después de la inyección, y el nivel de testosterona en plasma se mantiene a un nivel terapéuticamente efectivo como se explica en este documento.

En una realización, la testosterona administrada a un sujeto según los métodos de la invención proporciona farmacocinética, incluyendo biodisponibilidad sistémica, que tiene farmacocinética disminuida, incluyendo biodisponibilidad sistémica, de testosterona cuando la misma dosis de testosterona es administrada a dicho sujeto usando aguja y jeringa, por vía intramuscular o subcutánea.

Ejemplos

Ejemplo 1: Inyección de composiciones fluidas viscosas

Se preparó una formulación incluyendo aceite de cacahuete y 10% de alcohol bencílico y un ingrediente farmacéutico activo a base de testosterona. Esta formulación tenía una viscosidad de 1000cps. Se utilizó un dispositivo de inyección sin aguja MJ -7 fabricado por Antares Pharma para administrar 0,5 ml de la formulación. El estudio utilizó los siguientes parámetros de potencia de dispositivo y orificio de jeringa sin aguja para lograr una inyección sin aguja de una solución de aceite de cacahuete-10% de alcohol bencílico.

Para lograr inyecciones intramusculares, el dispositivo de inyección fue accionado con un muelle que tenía una fuerza de 100 lbs y estaba equipado con una jeringa sin aguja con un orificio de 0,36 mm (0,014 pulgadas) de diámetro.

Para lograr inyecciones subcutáneas, el dispositivo de inyección fue accionado con un muelle que tenía una fuerza de 85 lbs y estaba equipado con una jeringa sin aguja que tenía un orificio de 0,28 mm (0,011 pulgadas) de diámetro.

Los resultados son los siguientes:

Tabla 3: Inyecciones intramusculares.

Inyecciones intramusculares	Completas		Inyecciones incompletas o húmedas	
Sin aguja	40	83%	8	17%
Aguja y jeringa con aguja IM	47	98%	1	2%

Tabla 4: Inyecciones subcutáneas

Inyecciones subcutáneas	Completas		Inyecciones incompletas o húmedas	
Sin aguja	23	48%	25	52%
Aguja y jeringa con aguja SC	22	46%	26	54%

En una realización, se entenderá que, cuando se usan dispositivos de miniaguja en lugar de dispositivos de inyección sin aguja, los agujeros de aguja serán del mismo orden que los orificios de los dispositivos sin aguja.

Ejemplo 2: Comparación de C_{avg} y C_{max} para varias formulaciones de testosterona y métodos de administración

Se pueden ver los protocolos experimentales y las referencias de datos disponibles sobre C_{avg} - C_{max} en los prospectos de Androgel 1% (NDA número 021015), Androgel 1,62% (NDA número 022309), Testim (NDA número 021454) y Axiron (NDA número 022504).

Tabla 5: Comparación de C_{avg} y C_{max} calculados para Androgel y Testim a varias concentraciones.

	Agel 20,25	Agel 40,5	Agel 60,75	Agel 81	Testim 50	Testim 100
C_{av}	386	474	513	432	365	612

C_{max}	562	715	839	649	538	897
C_{max}/C_{av}	1,455959	1,508439	1,635478	1,502315	1,473973	1,465686

Tabla 6: Comparación de C_{av} y C_{max} calculados para Axiron y testosterona enantato a varias concentraciones.

	AX 60	AX 90	AX 120	TE 100	TE 200
C_{av}	506	415	390	1021	924
C_{max}	839	664	658	1299	1315
C_{max}/C_{av}	1,658103	1,6	1,687179	1,272282	1,42316

5

Ejemplo 3: Estudio farmacocinético de testosterona por inyección en minicerdos castrados

El objetivo de este estudio era evaluar la farmacocinética de testosterona (Dispositivo autoinyector Antares QS con profundidad de inyección de 10 mm) administrada mediante inyección a minicerdos castrados los días 1 y 15.

10

La prueba sistema incluía minicerdos de la raza Yucatán. Los minicerdos machos castrados se obtuvieron de Sinclair Research Center, Inc., Windham, ME. Los minicerdos tenían de 15 a 20 semanas de edad, y el peso diana al inicio de las dosis era de 20 a 25 kg. El minicerdo Yucatán fue elegido como el animal modelo para este estudio porque es una especie no roedora preferida para pruebas de toxicidad preclínica por las agencias reguladoras. El alojamiento y cuidado fue el especificado en la Ley para el bienestar animal USDA (9 CFR, Partes 1, 2, y 3) y descrita en la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio del Consejo Nacional de Investigaciones. Los animales fueron alojados en pocilgas/jaulas individuales.

15

El experimento se diseñó de la siguiente manera:

20

Grupo número	Número de animales macho	Material de prueba	Volumen de dosis
1	3	testosterona, 100mg	0,5 ml
2	3	testosterona, 200mg	0,5 ml

Los artículos de prueba usados para inyección de animales incluían: artículo de prueba 1, testosterona enantato a 100 mg/ml en jeringas prellenadas; artículo de prueba 2, testosterona enantato a 200 mg/ml en jeringas prellenadas; artículo de prueba 3, testosterona enantato a 100 mg/ml en viales; y artículo de prueba 4, testosterona enantato a 200 mg/ml en viales.

25

El día 1, se administró material de dosis con un dispositivo autoinyector Antares QS precargado (véase. Por ejemplo, la Solicitud en tramitación número de serie 61/763.395, que se incorpora por referencia). El día 15, el material de dosis fue administrado con aguja y jeringa. Los artículos de prueba 1 y 2 fueron administrados a los animales apropiados mediante inyección usando un autoinyector de miniaguja a la zona escapular el día 1 en el lugar de prueba 1. Se quitó el vello de la zona superficial dorsal de los animales con una pequeña esquiladora para animales antes de la primera dosis y tan a menudo como era necesario después para poder ver claramente el lugar de prueba. Durante el procedimiento de esquila se tuvo mucho cuidado en evitar la abrasión de la piel. El lugar de inyección (aproximadamente 2 cm x 2 cm) fue delimitado con un marcador indeleble y se volvió a marcar después cuando era necesario. Los artículos de prueba 3 y 4 fueron administrados a los animales apropiados mediante inyección intramuscular usando una jeringa de 1 ml con una aguja de calibre 27 x 1 pulgada a la porción próxima de la extremidad posterior a una profundidad aproximada de 3/4 pulgada el día 15 en el lugar de prueba 2. La extremidad posterior proximal de los animales se esquiló con una pequeña esquiladora para animales antes de la primera dosis y tan a menudo como era necesario después para poder ver claramente el lugar de prueba. Durante el procedimiento de esquila se tubo cuidado de evitar la abrasión de la piel. El lugar de inyección (aproximadamente 2 cm x 2 cm) fue delimitado con un marcador indeleble y se volvió a marcar después cuando era necesario. Después de las observaciones del estudio durante 22 días y la recogida de muestras bioanalíticas, los animales (incluyendo el cerdo macho alternativo) fueron asignados a la fase de ensayo de exploración de este estudio. La zona superficial dorsal del animal se esquiló con una pequeña esquiladora para animales antes de la primera dosis y tan a menudo como era necesario después para poder ver claramente el lugar de prueba. El dispositivo autoinyector QS se utilizó para administrar una dosis de 0,5 ml de tinte mediante inyección, a la zona escapular sin producto. Se inyectó a la porción próxima sin producto de la extremidad posterior una dosis de 0,5 ml de tinte mediante inyección intramuscular usando una aguja y jeringa de calibre 27 x 1 pulgada. Los lugares de inyección (aproximadamente 2 cm x 2 cm) fueron delimitados con un marcador indeleble. Después de la administración de la dosis, los animales (incluyendo el animal alternativo) se sometieron a eutanasia y examen. El primer día de la dosis se denominó Día 1 del estudio.

30

35

40

45

50

Se seleccionó una ruta de exposición inyectable porque ésta es la ruta prevista de exposición humana. Se investigó una profundidad de inyección de 10 mm como parte de este estudio. Se determinaron niveles de dosis de 100 mg y 200 mg para comparación de la ruta de administración intramuscular mediante autoinyector y aguja y jeringa, a efectos toxicocinéticos. Se seleccionó la ruta intramuscular para posterior investigación, puesto que esta da lugar a

55

menos pérdida de material después de la inyección que la administración subcutánea en base a observaciones macroscópicas. Las dosis inferiores a 100 mg pueden no proporcionar las necesarias concentraciones de circulación, mientras que las dosis de más de 200 mg no eran necesarias. Los niveles de dosis y el régimen de dosis semanal se basaron en el siguiente documento de referencia suministrado "Daily Testosterone and Gonadotropin Levels are Similar in Azoospermic and Nonazoospermic Normal Men Administered Weekly Testosterone: Implications for Male contraceptive Development" Journal of Andrology, Vol. 22, Número 6 noviembre/diciembre 2001.

Los lugares de inyección de cada animal fueron observados el día de randomización y a diario los días 1 a 22 (aproximadamente a 1 y 4 horas después de la dosis en los días de dosis y una vez al día en los días sin dosis). Se prestó especial atención a los lugares de inyección con relación a eritema, edema y cualesquiera otros hallazgos adversos adicionales.

Se recogió sangre mediante venopunción de la vena cava. Se recogieron muestras según la tabla siguiente:

Programa de recogida de muestras TK Grupo número					Momentos de recogida de muestras (Tiempo después de la dosis) los días 1 y 15				
0 h	3 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	168 h	
1	X	X	X	X	X	X	X	X	
2	X	X	X	X	X	X	X	X	

x = muestra a recoger; - = no aplicable, (muestra de hora cero recogida antes de la dosis)

Volumen diana: 3,0 ml

Anticoagulante: Ninguno

Procesamiento: a suero

Se recogió sangre mediante venopunción de la vena cava. Se recogieron muestras según la tabla siguiente: las muestras se dejaron coagular a temperatura ambiente al menos 30 minutos antes de la centrifugación.

Las muestras se centrifugaron a temperatura ambiente a 1800 x g. El suero resultante se separó en 3 alícuotas de aproximadamente 0,5 ml cada una para análisis. Una alícuota era para análisis de testosterona y DHT, 1 alícuota para análisis de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), y 1 alícuota para determinación de albúmina total en suero. Las muestras de suero fueron transferidas a tubos de polipropileno etiquetados de forma única y se almacenaron congeladas en un congelador regulado para mantener -70°C. Las muestras a analizar fueron enviadas por la noche en hielo seco al laboratorio bioanalítico para análisis.

En un conjunto de muestras de suero se analizó la concentración de testosterona total usando un procedimiento analítico validado. Las muestras recogidas para globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y albúmina de suero no se analizarán en ese momento. No se analizó DHT en este estudio. El análisis de testosterona lo llevó a cabo LCMS usando un método validado según Charles River Study 20027106. La recogida de datos se realizó usando Analyst de MDS Sciex. El análisis estadístico incluyendo análisis de regresión y estadística descriptiva incluyendo medias aritméticas y desviaciones estándar, se realizó con exactitud y precisión usando Watson Laboratory Information Management System (LIMS) y Microsoft Excel.

Los parámetros toxicocinéticos fueron estimados usando Watson Laboratory Information Management System (LIMS) y Microsoft Excel. Se utilizó un acercamiento no compartimental coherente con las rutas de administración subcutánea e intramuscular para la estimación de parámetros. Se reportaron los PK individuales y medios e incluían C_{max} , T_{max} , y AUC_{0-last}. Cuando los datos lo permitían, la pendiente de la fase de eliminación terminal de cada curva de concentración en función del tiempo se determinó por regresión logarítmica-lineal, y también se estimaron los parámetros adicionales siguientes: AUC_{0-inf}, semivida de eliminación terminal. Todos los parámetros fueron generados a partir de concentraciones de testosterona (total) en suero los días 1 y 15, a no ser que se indique lo contrario. Los parámetros fueron estimados usando tiempos de muestreo relativos al inicio de cada administración de dosis.

Las figuras 13-19 ilustran, en parte, los resultados de los estudios descritos en el Ejemplo 3, para varias concentraciones de testosterona enantato administradas por autoinyector o métodos tradicionales de aguja y jeringa.

Ningún animal murió durante el transcurso del estudio. No hubo signos clínicos relacionados con el artículo durante el estudio. Se observaron apariciones esporádicas de escaras, zonas enrojecidas, lesión mecánica durante el estudio. Éstas se consideraron hallazgos básicos asociados con el roce de los animales contra la jaula o las zonas irritadas durante los procedimientos de dosificación mientras los animales estaban en el cabestrillo. Se observó que

un animal forcejeaba durante la administración de la dosis el día 15; sin embargo, esto parecía afectar a la administración de la dosis.

5 Una cantidad pequeña de material inyectado en cada lugar de prueba escapó del lugar de inyección una vez quitado el dispositivo o la aguja. La cantidad de escape era comparable en los lugares y los animales. Adicionalmente, se observó rojez en el lugar de inyección después de la inyección en los lugares de prueba. No se observaron cambios dérmicos adicionales durante el intervalo de estudio.

10 No se produjeron efectos relacionados con el artículo de prueba en el peso corporal durante el estudio. Todos los animales tuvieron durante el estudio un aumento en peso con respecto a su peso inicial.

15 Los resultados del ensayo con la inyección de tinte en aceite de sésamo dieron lugar a la verificación de administración subcutánea en todos los animales que recibieron una dosis con el dispositivo autoinyector QS. La administración convencional mediante administración con aguja y jeringa dio lugar a administración intramuscular del tinte, excepto en 1 animal que tuvo administración subcutánea con una zona oscura en el músculo.

Se hace referencia en este documento a las Patentes de Estados Unidos números 8.021.335, 7.776.015, y 6.391.003 y la Solicitud PCT publicada WO 2010/108116.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en un método de tratar hipogonadismo, fertilidad reducida, falta de libido o disfunción eréctil, osteoporosis o anemia en un sujeto, donde el sujeto es susceptible a un cambio en sus niveles de hematocrito en sangre en respuesta a un cambio en los niveles de testosterona en sangre y el método implica modular o controlar el nivel de hematocrito en el sujeto, donde el método incluye administrar subcutáneamente testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma al sujeto, de tal manera que la concentración máxima de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la sangre (suero o plasma) del sujeto, después de la administración de una dosis de la testosterona o del éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma al sujeto ("Cmax"), se mantenga a un valor de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1800 ng/dl, y donde el nivel de hematocrito producido en el sujeto después de la administración subcutánea de la dosis de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma no excede de 70%.
- 15 2. La testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 1, para uso en el método de la reivindicación 1, donde el sujeto tiene una edad de aproximadamente al menos 60 años.
- 20 3. La testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 1, para uso en el método de la reivindicación 1, donde el sujeto tiene una edad de aproximadamente al menos 65 años, preferiblemente de aproximadamente al menos 70 años, preferiblemente de aproximadamente al menos 75 años.
- 25 4. La testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 1, para uso en el método de la reivindicación 1, donde el sujeto tiene una edad de aproximadamente 60 años a 75 años.
- 30 5. La testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 1, para uso en el método de la reivindicación 1, donde el sujeto tiene una edad de aproximadamente 60 años a 70 años.
- 35 6. La testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 1, para uso en el método de la reivindicación 1, donde el sujeto tiene una edad de aproximadamente 75 años.
- 40 7. La testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 1, para uso en el método de la reivindicación 1, donde el nivel de hematocrito producido en el sujeto se mantiene a o por debajo del hematocrito base, pero por debajo o aproximadamente a un nivel de hematocrito definido por la ecuación siguiente:
- Hematocrito base + X*hematocrito base
- donde X se selecciona de un valor de o aproximadamente de 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, o 0,6.
- 45 8. La testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 1, para uso en el método de la reivindicación 1, donde el nivel de hematocrito producido en el sujeto después de una administración subcutánea de la dosis de la testosterona o el éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma no excede de un valor seleccionado de 46%, 50% y 60%.
- 50 9. La testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 1, para uso en el método de la reivindicación 1, donde el sujeto es un varón.
- 55 10. La testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 1, para uso en el método de la reivindicación 1, donde el sujeto es una hembra.
11. La testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 1, para uso en el método de la reivindicación 1, donde el sujeto es un recién nacido.
12. La testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma según la reivindicación 1, para uso en el método de la reivindicación 1, donde la testosterona o un éster o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es administrado al sujeto a través de una inyección subcutánea usando un inyector de chorro asistido por aguja.

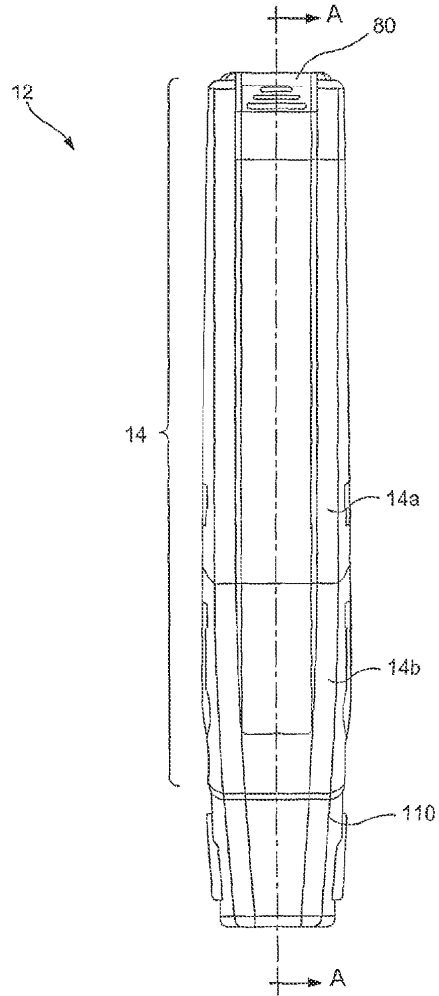


FIG. 1

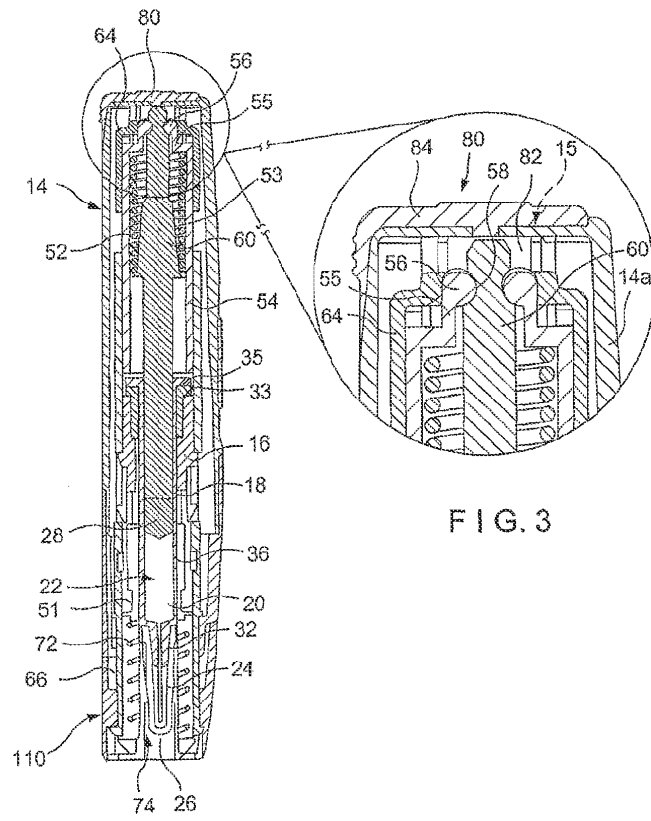


FIG. 2

FIG. 3

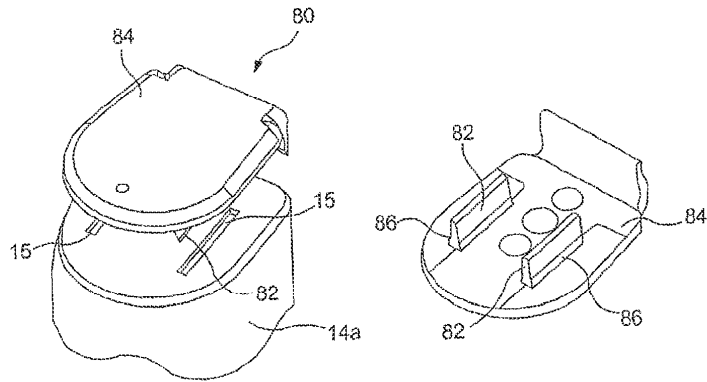


FIG. 4a

FIG. 4b

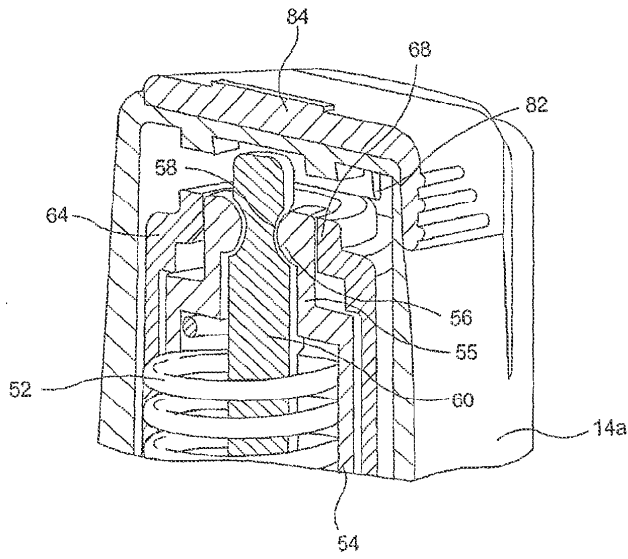


FIG. 5

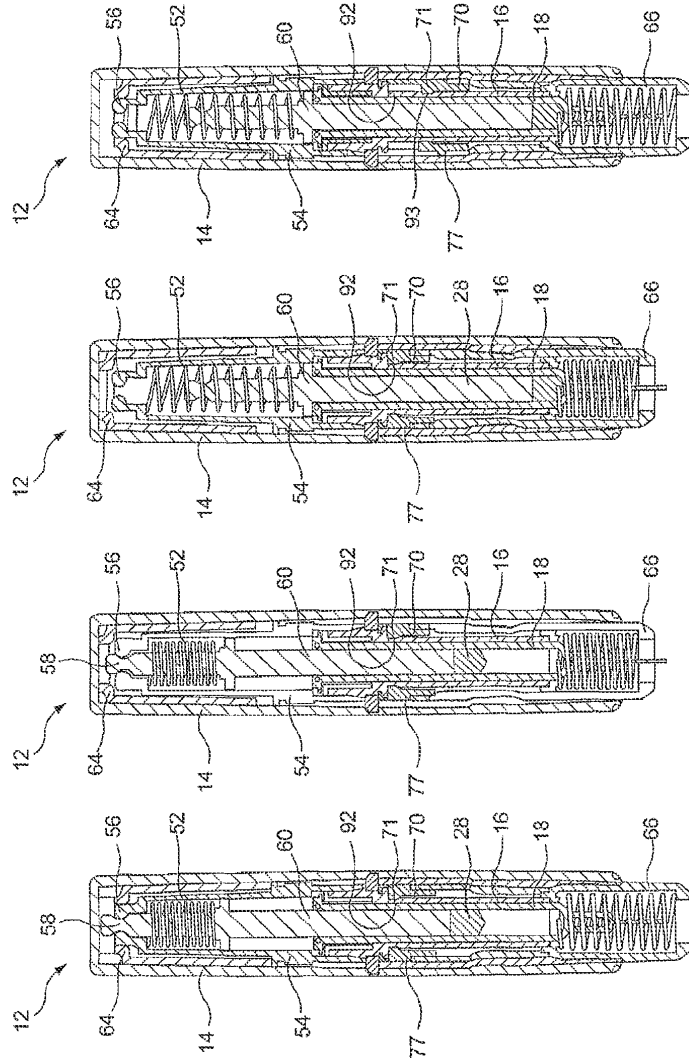
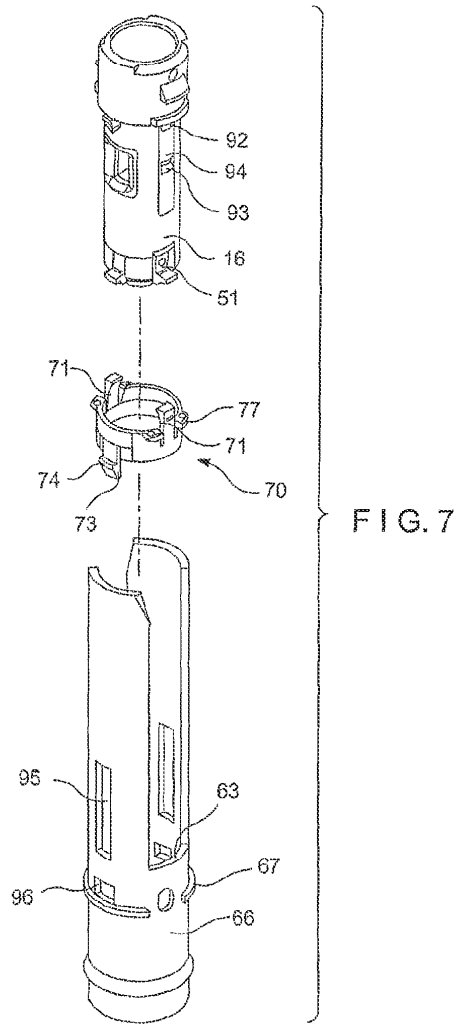


FIG. 6D

FIG. 6C

FIG. 6B

FIG. 6A



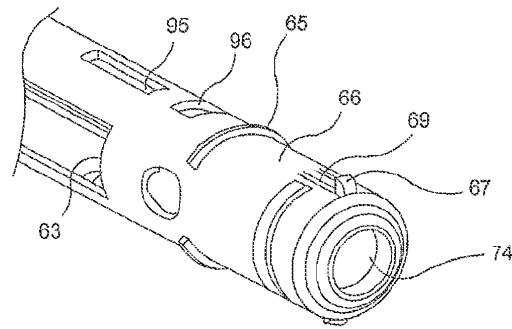


FIG. 8

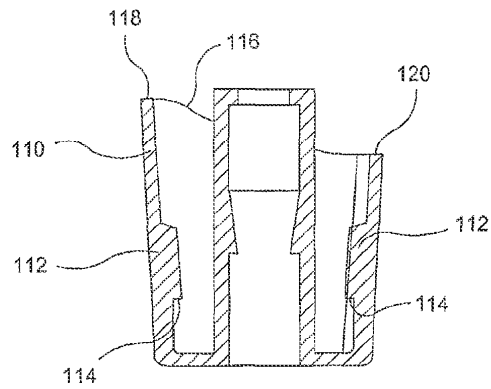


FIG. 9

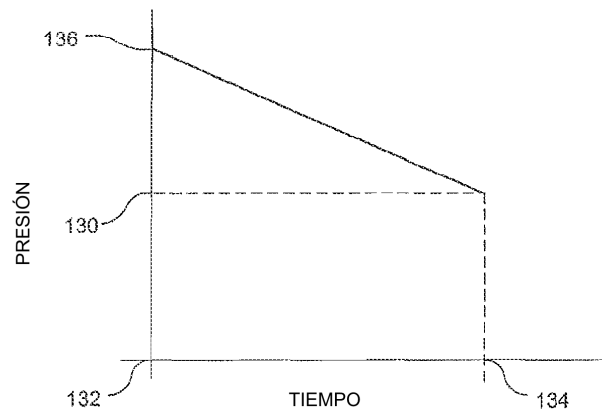


FIG. 10

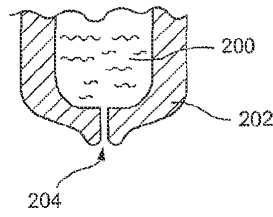


FIG. 11

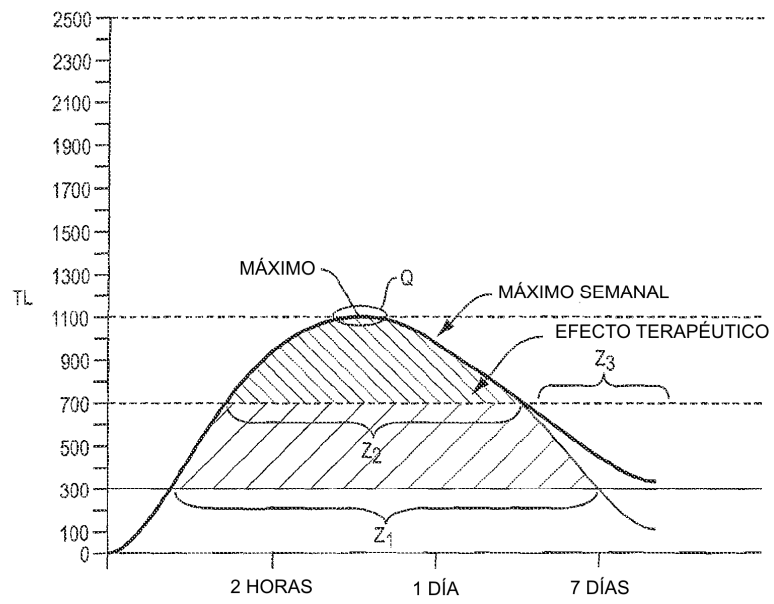


FIG. 12

CONCENTRACIÓN MEDIA (ng/ml) DE TESTOSTERONA EN SUERO DE MINICERDOS									
GRUPO 1					GRUPO 2				
Tiempo (h)	Día 1 (autoinyección)	SE (ng/ml)	Día 15 (aguja/jeringa)	SE (ng/ml)	Día 1 (autoinyección)	SE (ng/ml)	Día 15 (aguja/jeringa)	SE (ng/ml)	SE (ng/ml)
0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.50	ND	0.210
3.00	1.29	0.367	3.75	0.888	ND	ND	8.03	ND	1.14
6.00	2.29	0.297	5.04	0.628	2.65	0.550	12.4	0.550	1.29
12.00	3.56	0.892	6.77	0.917	5.77	1.28	21.8	1.28	0.240
24.00	4.65	0.823	6.54	0.580	7.07	1.74	21.7	1.74	2.97
48.00	5.56	0.573	6.49	0.907	7.20	1.03	17.8	1.03	2.06
72.00	4.96	0.688	5.57	0.514	7.16	1.23	16.3	1.23	1.66
96.00	4.85	0.667	3.83	0.156	6.65	1.20	11.8	1.20	1.64
168.00	2.17	0.0764	1.74	0.297	3.58	0.688	6.61	0.688	1.02
Parámetros PK medios									
GRUPO 1					GRUPO 2				
AUC _(0-∞)	679	81.4	735	13.5	975	165	2260	252	252
AUC _(0-t)	891	63.2	889	56.0	1420	225	3010	423	423
%AUC	24.3	4.41	16.9	3.75	31.5	5.62	24.2	2.76	2.76
Extrap									
C _{max}	5.65	0.586	7.81	0.0899	7.80	1.36	23.6	1.63	1.63
t _{max}	64.0	16.0	28.0	10.6	56.0	21.2	16.0	4.00	4.00
t _{1/2}	68.1	10.0	87.0	7.51	59.3	23.2	76.7	8.04	8.04

FIG. 13

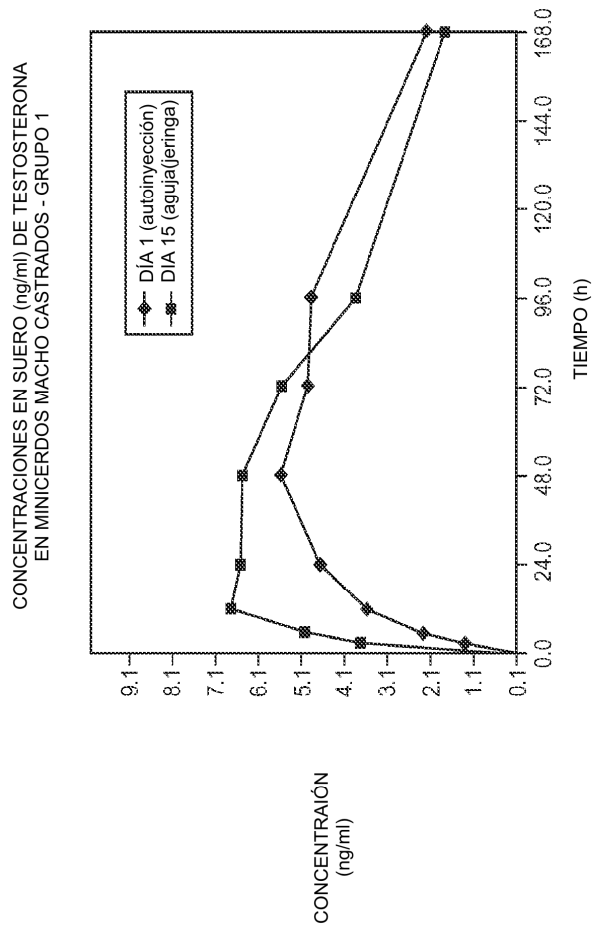


FIG. 14

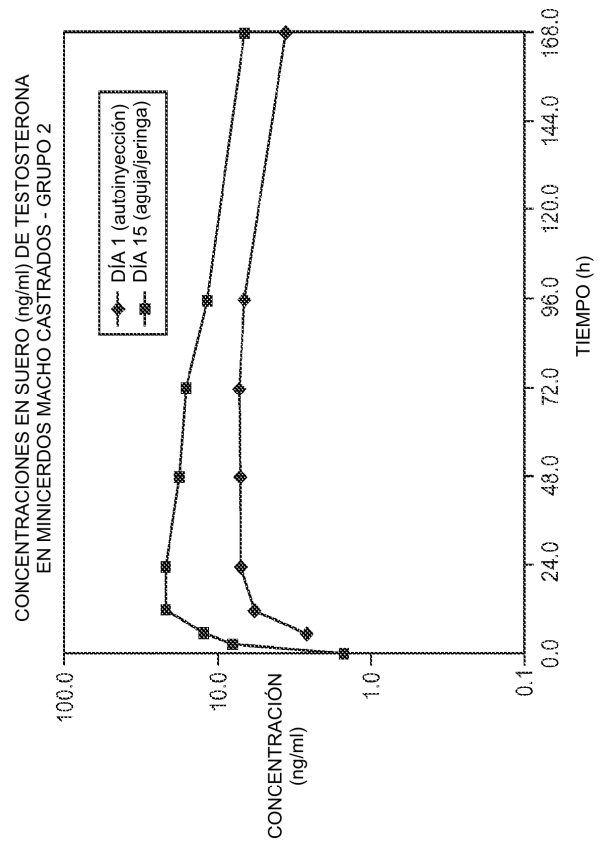


FIG. 15

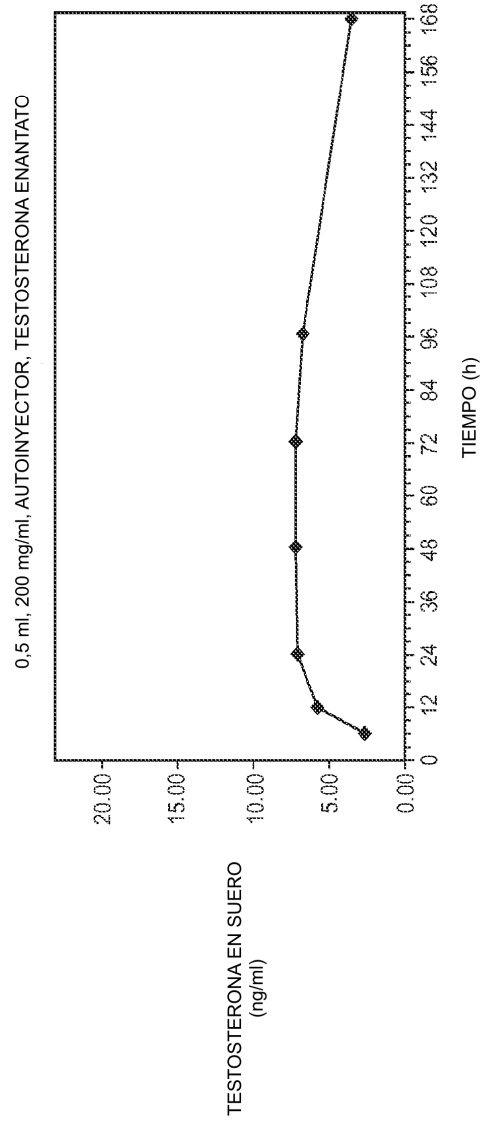


FIG. 16

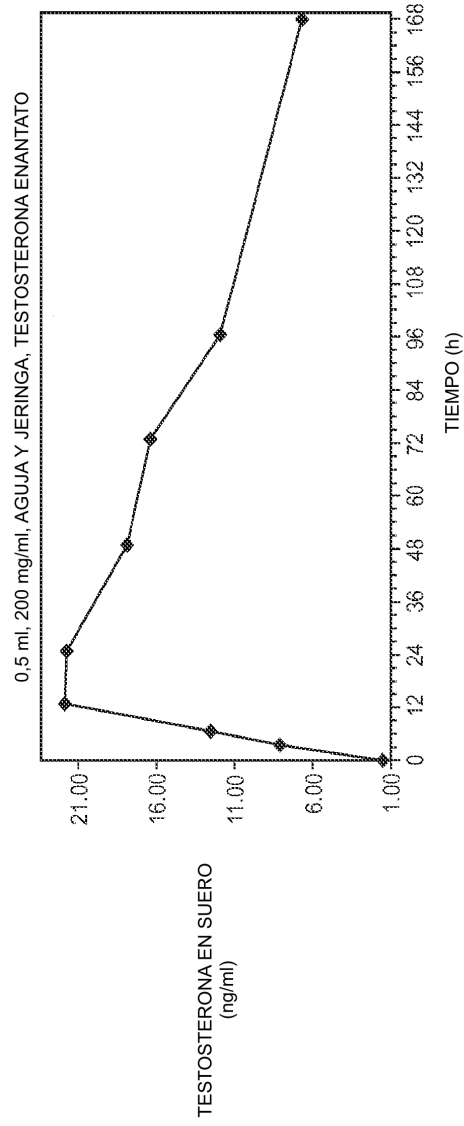


FIG. 17

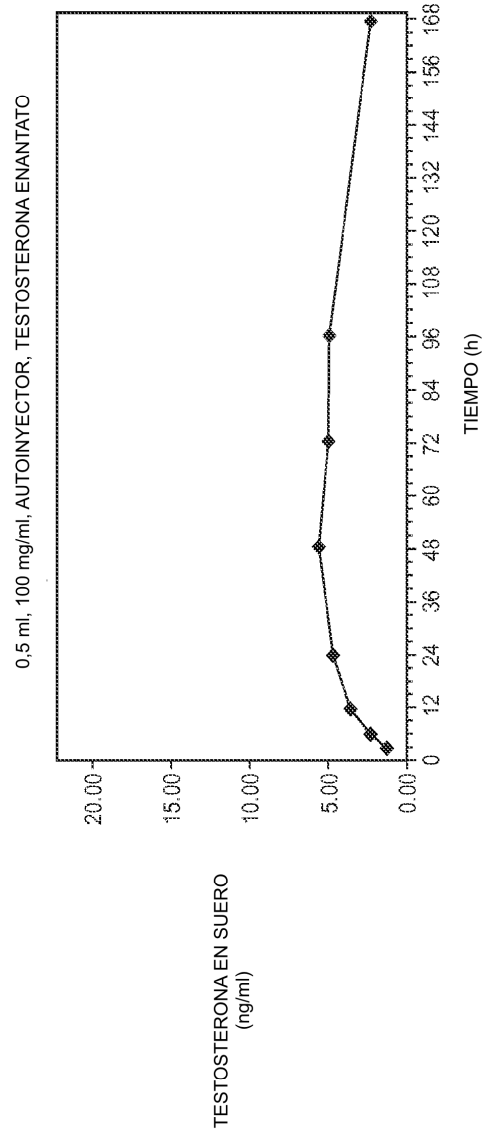


FIG. 18

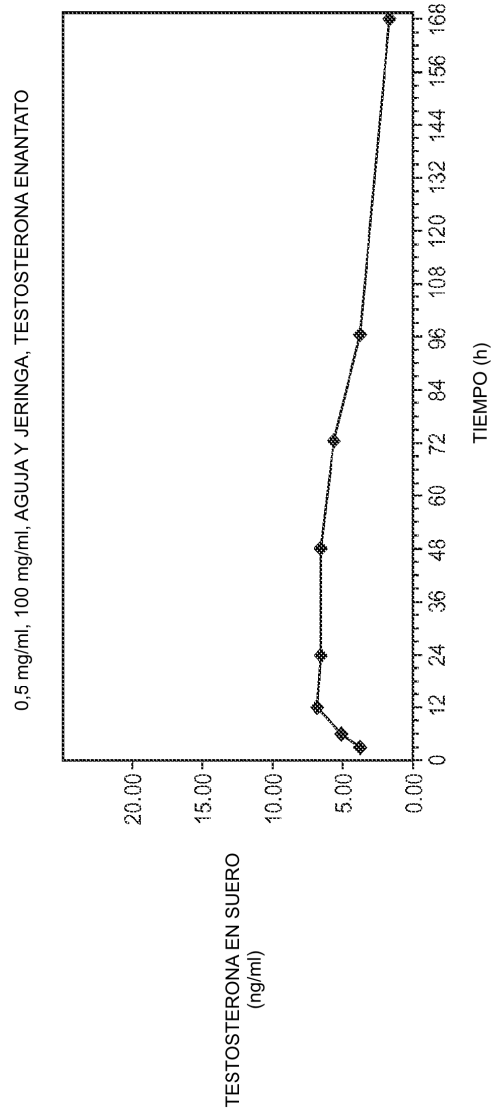


FIG. 19