



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0113670-4 B1

(22) Data do Depósito: 29/08/2001

(45) Data de Concessão: 14/02/2018



(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA TRATAR HIPOGONADISMO

(51) Int.Cl.: A61K 31/565; A61K 47/10; A61K 47/12; A61K 47/14; A61P 5/26

(30) Prioridade Unionista: 30/08/2000 US 09/651,777

(73) Titular(es): UNIMED PHARMACEUTICALS, LLC. BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG SARL

(72) Inventor(es): ROBERT E. DUDLEY; S. GEORGE KOTTAYIL; OLIVIER PALATCHI

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PACOTE DE DOSE DE LÂMINA CONTENDO GEL DE TESTOSTERONA E SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo testosterona em uma formulação de gel, e a métodos de emprego da mesma.

A. *Metabolismo da Testosterona nos Homens*

A testosterona é o principal andrógeno circulante no homem. Mais do que 95% dos 6 a 7 mg de testosterona produzidos por dia são se-
cretados por aproximadamente 500 milhões de células de Leydig nos testí-
culos. Dois hormônios produzidos pela glândula pituitária, hormônio de lutei-
nização ("LH") e hormônio de estimulação do folículo ("FSH"), são requeri-
dos para o desenvolvimento e manutenção da função testicular.

15 O hormônio mais importante para a regulação do número e fun-
ção da célula de Leydig é o LH. Em homem eugonadal, a secreção de LH da
pituitária é inibida por meio de uma trilha de regeneração negativa por con-
centrações aumentadas de testosterona através da inibição da liberação de
hormônio de liberação de gonadotropina ("GRH") pelo hipotálamo. O FSH
20 promove a espermatogênese e é essencial para a maturação normal de es-
perma. A secreção de FSH da pituitária normalmente é inibida por meio de
uma trilha de regeneração negativa por concentrações de testosterona au-
mentadas.

A testosterona é responsável primeiramente pelo desenvolvi-
25 mento e manutenção de características secundárias do sexo nos homens.
No corpo, a testosterona circulante é metabolizada por vários esteróides 17-
ceto por meio de duas trilhas diferentes. A testosterona pode ser metaboli-
zada em diidrotestosterona ("DHT") pela enzima 5 α -redutase. Existem duas
formas de 5 α -redutase no corpo: uma forma é encontrada predominate-
30 mente no fígado e pele não-genital enquanto a outra forma é encontrada no
trato urogenital do macho e na pele genital de ambos os sexos. A testoste-
rona pode também ser metabolizada em estradiol ("E₂") por um complexo de

enzima de aromatase encontrada no fígado, gordura, e nos testículos.

A testosterona circula no sangue 98% ligada à proteína. Nos homens, aproximadamente 40% da ligação é à globulina de ligação a hormônio sexual de elevada afinidade ("SHBG"). Os restantes 60% são ligados fracamente à albumina. Desse modo, diversas medições de testosterona são disponibilizadas pelos laboratórios clínicos. O termo testosterona "livre" como aqui empregado refere-se à fração de testosterona no sangue que não é ligada à proteína. O termo "testosterona total" ou "testosterona" como aqui empregado significa a testosterona livre mais testosterona ligada à proteína. O termo "testosterona biodisponível" como aqui empregado refere-se à testosterona ligada a não-SHBG e inclui aquelas fracamente ligadas à albumina.

A conversão de testosterona à DHT é importante em muitos aspectos. Por exemplo, a DHT liga-se com maior afinidade ao SHBG do que faz a testosterona. Além disso, em muitos tecidos, a atividade de testosterona depende da redução da DHT, que liga-se às proteínas receptoras do citossol. O complexo receptor de esteróide é então transportado para o núcleo onde ele inicia a transcrição e as alterações celulares relacionadas à ação de andrógeno. A DHT é também suposta reduzir o volume da próstata e inibir o desenvolvimento de tumor na próstata. Desse modo, devido à importância da DHT e testosterona no funcionamento corporal normal, pesquisadores freqüentemente estimam e relatam concentrações de andrógeno em pacientes como andrógeno total ("DHT + T") ou como uma relação de DHT para testosterona ("relação de DHT/T").

A seguinte tabela do UCLA-Harbor Medical Center sumariza as concentrações de hormônio em faixas normais de homens adultos:

Tabela 1: Níveis de Hormônio em Homens Normais

Hormônio	Faixa Normal
Testosterona	298 a 1043 ng/dL
Testosterona livre	3,5 a 17,9 ng/dL
DHT	31 a 193 ng/dL
Relação de DHT/T	0,052 a 0,33
DHT + T	372 a 1349 ng/dL
SHBG	10,8 a 46,6 nmol/L
FSH	1,0 a 6,9 mUI/mL
LH	1,0 a 8,1 mUI/mL
E ₂	17,1 a 46,1 pg/mL

Existe considerável variação na meia vida de testosterona relatada na literatura variando de 10 a 100 minutos. Os pesquisadores concordam, entretanto, que a testosterona circulante tem uma variação diurna em homens jovens normais. Os níveis máximos ocorrem em aproximadamente 6:00 e 8:00 da manhã, com níveis de declínio durante todo o dia. Os perfis característicos têm um nível de testosterona máximo de 720 ng/dL e um nível mínimo de 430 ng/dL. A significância fisiológica deste ciclo diurno, se existir, não está clara.

1. Homens Hipogonadais e Tratamentos Habituais para Hipogonadismo.

O hipogonadismo masculino resulta de diversas condições patofisiológicas nas quais a concentração de testosterona é diminuída abaixo da faixa normal. A condição hipogonádica é algumas vezes ligada com diversas alterações fisiológicas, tal como interesse diminuído por sexo, impotência, massa corpórea magra reduzida, densidade óssea diminuída, humor reduzido e níveis de energia.

Os pesquisadores geralmente classificam o hipogonadismo em um dos três tipos: Primeiro, o hipogonadismo inclui a falência testicular devido à anorquia congênita ou adquirida, Síndrome XYY, MACHOS XX, Síndrome de Noonan, disgênese gonadal, tumores de célula de Leydig, testí-

culos mal descidos, varicocele, Síndrome Apenas de Célula Sertoli, criptorquidismo, torção bilateral, síndrome de desaparecimento dos testículos, orquiectomia, Síndrome de Klinefelter, quimioterapia, dano tóxico de álcool ou metais pesados, e doença geral (falência renal, cirrose do fígado, diabetes, miotonia distrófica). Pacientes com hipogonadismo primário mostram um mecanismo de regeneração intacto nos quais as concentrações de testosterona de soro baixas são associadas com FSH e concentrações de LH elevados. Entretanto, porque as falências testiculares ou outras, as concentrações elevadas de LH não são eficazes na estimulação da produção de testosterona.

Segundo, o hipogonadismo envolve uma deficiência de hormônio de liberação de LH ou gonadotropina idiopática. Este tipo de hipogonadismo inclui a Síndrome de Kallman, Síndrome de Prader-Labhart-Willi, Síndrome de Laurence-Moon-Biedl, insuficiência pituitária/adenomas, Síndrome de Pasqualini, hemocromatose, hiperprolactinemia, ou dano pituitário-hipotalâmico de tumores, trauma, radiação ou obesidade. Porque pacientes com hipogonadismo secundário não demonstram uma trilha de regeneração intacta, as concentrações de testosterona inferiores não são associadas com os níveis de LH ou FSH diminuídos. Desse modo, estes homens têm baixos níveis de soro de testosterona, porém têm gonadotropinas na faixa normal a baixa.

Terceiro, o hipogonadismo pode ser relacionado com a idade. Os homens experimentam um declínio lento porém contínuo em média de testosterona de soro após aproximadamente 20 a 30 anos de idade. Os pesquisadores estimam que o declínio seja em torno de 1 a 2% por ano. Estudos transversais em homens têm descoberto que o valor médio de testosterona em 80 anos de idade é aproximadamente de 75% daquela na idade de 30 anos. Porque a concentração de soro de SHBG aumenta conforme a idade dos homens, a falência em biodisponibilidade e testosterona livre é ainda maior do que a falência em testosterona total. Os pesquisadores têm estimado que aproximadamente 50% de homens saudáveis entre as idades de 50 e 70 anos têm níveis de testosterona biodisponível que são abaixo do

limite normal inferior. Além disso, como a idade dos homens, o ritmo circadiano de concentração de testosterona é freqüentemente silenciado, amortecido ou completamente perdido. O principal problema com o envelhecimento parece incluir-se na unidade pituitária hipotalâmica. Por exemplo, os pesquisadores descobriram que com o envelhecimento, os níveis de LH não aumentam a despeito dos baixos níveis de testosterona. Independente da causa, estas deficiências de testosterona não tratadas em homens mais idosos podem induzir a diversas alterações fisiológicas, incluindo disfunção sexual, libido diminuído, perda de massa muscular, densidade óssea diminuída, humor deprimido, e função cognitiva diminuída. O resultado líquido é hipogonadismo geriátrico, ou aquele é comumente referido como "menopausa masculina".

Atualmente, o hipogonadismo é a deficiência de hormônio mais comum em homens, afetando 5 em cada 1.000 homens. No momento, estima-se que apenas cinco por cento dos estimados quatro a cinco milhões de homens americanos de todas as idades com hipogonadismo normalmente recebem a terapia de substituição de testosterona. Desse modo, durante anos, os pesquisadores investigaram métodos de liberação de testosterona para os homens. Estes métodos incluem injeções intramusculares (43%), substituição oral (24%), implantes de pélete (23%), e emplastros transdérmicos (10%). Um resumo destes métodos é mostrado na Tabela 2.

Tabela 2: Modo de Aplicação e Dosagem de Várias Preparações de Testosterona.

Preparação	Rotina de Aplicação	Dose de Substituição Completa.
Em Uso Clínico		
Enantato de testostetora	Injeção intramuscular	200 a 25,0 g a cada 2 a 3 semanas.
Cipionato de testosterona	Injeção intramuscular	200 mg a cada 2 semanas.
Undecanoato de testosterona	Oral	2 a 4 cápsulas a 40 mg por dia.
Emplastro de testosterona transdérmico	Pele escrotal	1 membrana por dia.
Emplastro de testosterona transdérmico	Pele não-escrotal.	1 ou 2 sistemas por dia.
Implantes de testosterona	Implante sob a pele abdominal.	3 a 6 implantes de 200 mg a cada 6 meses.
Sob Desenvolvimento		
Ciclodextrina de testosterona	Sublingual	2,5 a 5,0 mg duas vezes ao dia.
Undecanoato de testosterona	Injeção intramuscular	1000 mg a cada 8 a 10 semanas.
Buciclato de testosterona	Injeção intramuscular	1000 mg a cada 12 a 16 semanas.
Microesferas de testosterona	Injeção intramuscular	315 mg durante 11 semanas.
Obsoleto		
17 α -Metiltestosterona	Oral	2,5 a 5,0 g por dia.
Fluoximesterona	Sublingual	10 a 25 mg por dia.
	Oral	10 a 20 mg por dia.

Como abaixo discutido, todos os métodos de substituição de testosterona atualmente empregados apresentam uma ou mais desvantagens, tal como perfis farmacocinéticos indesejáveis ou irritação da pele. Desse modo, embora a necessidade de uma metodologia de substituição de testosterona eficaz tenha existido durante décadas, uma terapia de substituição alternativa que supera estes problemas nunca foi desenvolvida. A presente invenção é direcionada para um gel hidroalcoólico de testosterona a 1% que supera os problemas associados com os métodos de substituição de testosterona atuais.

10 **1. Implantes de Pélete Subdérmicos.**

Os implantes subdérmicos têm sido empregados como um método de substituição de testosterona desde os anos de 1940. O implante é produzido por fusão de testosterona cristalina em uma forma cilíndrica. Atualmente, os implantes de pélete são fabricados para conter ou 100 mg (comprimento de 6 mm, área de superfície de 117 mm²) ou 200 mg de testosterona (comprimento de 12 mm, área de superfície de 202 mm²). Os pacientes recebem dosagens variando de 100 a 1.200 mg, dependendo da necessidade do indivíduo. Os implantes são inseridos subcutaneamente ou empregando-se um trocater e cânula ou por cirurgia de abertura dentro de uma área onde existe relativamente pouco movimento. Frequentemente, o implante é colocado na parede abdominal inferior ou nas nádegas. A inserção é feita sob anestesia local, e o ferimento é fechado com um curativo adesivo ou uma fina sutura.

Os implantes têm diversas desvantagens principais. Primeiro, os implantes requerem um procedimento cirúrgico que muitos homens hipogonadais simplesmente não desejam suportar. Segundo, a terapia de implante inclui um risco de extrusão (8,5%), sangramento (2,3%), ou infecção (0,6%). A cicatrização é também um risco. Talvez mais importante, o perfil farmacocinético de terapia de implante de pélete de testosterona deixe de prover os homens com um nível de testosterona consistente adequado. Em geral, os implantes de testosterona subdérmicos produzem níveis de testosterona de soro suprafisiologicamente elevados que declinam lentamente tanto que

antes da injeção seguinte os níveis subnormalmente baixos de testosterona sejam alcançados. Por exemplo em um recente estudo farmacocinético, pacientes hipogonadais que receberam seis implantes (1.200 mg de testosterona) mostraram uma liberação de testosterona por ruptura de vida curta inicial dentro de dois dias após a aplicação. Um platô estável foi então mantido durante então dos dois meses seguintes (dia 2: 1,015 ng/dL; dia 63: 990 ng/dL). Em seguida, os níveis de testosterona declinaram para a linha de base por volta do dia 300. As concentrações de soro de DHT também elevaram-se significativamente acima da linha de base, atingindo o pico em torno de 63 dias após a implementação e enormemente excedendo o limite superior da faixa normal. Do dia 21 ao dia 189, a relação de DHT/T foi significativamente aumentada. Os perfis farmacocinéticos de testosterona, DHT e DHT/T neste estudo são mostrados na FIGURA 1. Observe Jockenhovel e outros, *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneous Testosterone Implants in Hypogonadal Men*, 45 CLINICAL ENDOCRINOLOGY 61 – 71 (1996). Outros estudos envolvendo implantes têm relatado similares perfis farmacocinéticos indesejáveis.

2. Injeção de Ésteres de Testosterona.

Desde os anos de 1950, os pesquisadores têm experimentado com a injeção de depósito intramuscular de ésteres de testosterona (tal como enantato, cipionato) para aumentar os níveis de soro de testosterona em homens hipogonadais. Estudos mais recentes têm envolvido injeção de buciclato de testosterona ou undecanoato de testosterona em um veículo com base em óleo. Outros pesquisadores têm injetado formulações de microcápsula de testosterona.

Os tratamentos com injeção de éster de testosterona sofrem de muitos problemas. Os pacientes recebendo terapia de injeção frequentemente queixam-se de que o mecanismo de liberação é doloroso e causa reações locais na pele. Além disso, o tratamento com microcápsula de testosterona requer duas injeções intramusculares simultâneas um volume relativamente grande, que pode ser difícil de administrar devido à elevada viscosidade da solução e a tendência a bloquear a agulha. Outros homens ge-

ralmente acham a terapia de injeção de testosterona inconveniente porque a injeção usualmente requer o paciente visitar seu médico a cada duas a três semanas.

Igualmente importante, os tratamentos de substituição de testosterona com base em injeção também cria um perfil farmacocinético indesejável. O perfil geralmente mostra uma concentração de testosterona suprafisiológico. O perfil geralmente mostra uma concentração de testosterona suprafisiológico durante as primeiras 24 a 48 horas seguido por uma queda gradual – freqüentemente para níveis subfisiológicos – durante então as próximas poucas semanas. Estes níveis de testosterona de soro elevados, emparelhados por aumentos em E_2 , são também considerados a razão para ocorrência de acne e ginecomastia em alguns pacientes, e para policitemia, ocasionalmente encontrada especialmente em pacientes mais idosos empregando-se ésteres de testosterona injetáveis. No caso de injeções de buciclato de testosterona, o tratamento apenas fornece níveis de soro de andrógeno normais e o aumento máximo de testosterona de soro acima da linha de base não excede a 172 ng/dL (6 nmol/dL) sobre a média. Porque a libido, potência, humor, e energia são pensados flutuar com o nível de testosterona de soro, injeções de testosterona têm sido amplamente mal sucedidas na influência destas variáveis. Desse modo, a injeção permanece um método de tratamento de substituição de testosterona indesejável.

3. Preparações Orais/Sublinguais/Bucais de Andrógenos

Nos anos 1970, os pesquisadores começaram a empregar com preparações orais, sublinguais ou bucais de andrógenos (tais como fluoximesterona, 17α -metil-testosterona ou undecanoato de testosterona como um método para substituição de testosterona. Mais recentemente, os pesquisadores têm experimentado com a administração sublingual de complexos de inclusão de testosterona-hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Prognosticavelmente, ambas fluoximesterona e testosterona de metila são 17-alquiladas e desse modo associadas com toxicidade do fígado. Porque estas substâncias devem primeiro passar através do fígado, eles também produzem um efeito desfavorável em perfil de lipídeo de soro, LDL crescente e HDL decrescen-

te, e metabolismo de carboidrato. Ao mesmo tempo que o undecanoato de testosterona tem absorção preferencial através dos linfáticos intestinais, ela não foi aprovada nos Estados Unidos.

Os perfis farmacocinéticos para mecanismos de liberação oral, sublingual e bucal são também indesejáveis porque os pacientes são submetidos a níveis de testosterona superfisiológicos seguido por um rápido retorno à linha de base. Por exemplo, um recente teste de uma preparação bucal mostrou que os pacientes obtiveram níveis de pico de hormônio de soro dentro de 30 minutos após a administração, com uma concentração média de testosterona de soro de 2,688 +/- 147 ng/dL e um retorno à linha de base em 4 a 6 horas. Observe Dobs e outro, *Pharmacokinetic Characteristics, Efficacy and Safety of Buccal Testosterone in Hypogonadal Males: A Pilot Study*, 83 J. CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM 33 a 39 (1998). Até esta data, a capacidade destes mecanismos de liberação de testosterona para alterar os parâmetros fisiológicos (tal como massa muscular, resistência muscular, reabsorção óssea, excreção de cálcio na urina, ou formação óssea) é inconclusiva. Igualmente, os pesquisadores têm postulado que os níveis superfisiológicos de testosterona podem não ter qualquer impacto benéfico extra sobre os parâmetros de humor tal como cólera, nervosismo e irritabilidade.

4. Emplastos Transdérmicos de Testosterona

Os sistemas de liberação de testosterona mais recentes têm envolvido emplastos transdérmicos. Atualmente, existem três emplastos empregados no mercado: TESTODERM®, TESTODERM® TTS, e ANDRODERM®.

a. TESTODERM®

TESTODERM® (Alza Pharmaceuticals, Mountain View, CA) foi o primeiro emplastro contendo testosterona desenvolvido. O emplastro de TESTODERM® está atualmente disponível em dois tamanhos (40 ou 60 cm²). O emplastro contém 10 ou 15 mg de testosterona e libera 4,0 mg ou 6,0 mg de testosterona por dia. O TESTODERM® é colocado sobre a pele escrotal barbeada, auxiliada por aplicação de aquecimento durante alguns

segundos de um secor de cabelo.

A FIGURA 2 mostra um perfil de testosterona farmacocinético típico para ambos os emplastos de 40 cm² e 60 cm². Estudos também têm mostrado que após duas a quatro semanas de uso diário contínuo, a concentração de plasma médio de DHT e DHT/T aumentou quatro a cinco vezes acima do normal. Os níveis de DHT de soro elevados são presumivelmente causados pelo metabolismo aumentado de 5 α -redutase na pele escrotal.

Diversos problemas são associados com o emplastro de TESTODERM®. Não surpreendentemente, muitos homens simplesmente não gostam da experiência desagradável de barbeamento seco do cabelo escrotal para contato ideal. Além disso, pacientes podem não ser capazes de usar roupa íntima apertada quando sofrendo tratamento. Os homens frequentemente experimentam desalojamento do emplastro, usualmente com exercício ou tempo quente. Em muitos casos, os homens experimentam coceira e/ou inchaço na área escrotal. Finalmente diversos pacientes, têm uma incapacidade de obter níveis adequados de hormônio de soro.

b. TESTODERM® TTS

O emplastro não-escrotal mais recentemente desenvolvido é o TESTODERM® TTS (Alza Pharmaceuticals, Mountain View, CA). Ele é um emplastro oclusivo aplicado uma vez ao dia ao braço, costas ou nádegas. O sistema é compreendido de um reforço flexível de película de copolímero de acetato de poliéster/etileno-vinila, um reservatório de droga de testosterona, e uma membrana de copolímero de acetato de etileno-vinila revestida com uma camada de formulação adesiva de poliisobutileno. Um revestimento protetor de poliéster revestido de silicone cobre a superfície adesiva.

Na aplicação, as concentrações de testosterona de soro elevam-se para um máximo em duas a quatro horas e retornar para a linha de base dentro de duas horas após a remoção do sistema. Muitos homens, entretanto, são incapazes de obter e/ou sustentar os níveis de testosterona dentro da faixa normal. Os parâmetros farmacocinéticos para concentrações de testosterona são mostrados como segue:

Tabela 3: Parâmetros de Testosterona TESTODERM® TTS

Parâmetros	Dia 1	Dia 5
$C_{\max}$ (ng/dL)	482 ± 149	473 ± 148
$T_{\max}$ (h)	3,9	3,0
$C_{\min}$ (ng/dL)	164 ± 104	189 ± 86
$T_{\min}$ (h)	0	0

A concentração típica de testosterona de estado estável de 24 horas obtida com o emplastro de TESTODERM® TTS é mostrado na FIGURA 3.

5 Porque o emplastro de TESTODERM® é aplicado à pele escrotal ao mesmo tempo que o emplastro de TESTODERM TTS® é aplicado à pele não-escrotal, os dois emplastros fornecem concentrações diferentes de estado estável dos dois principais metabólitos de testosterona, DHT e E₂:

10 **Tabela 4: Níveis de Hormônio Empregando TESTODERM® e TESTODERM® TTS.**

Hormônio	Placebo	TESTODERM®	TESTODERM® TTS
DHT (ng/dL)	11	134	38
E2 (pg/ml)	3,8	10	21,4

Igualmente, ao contrário do emplastro escrotal, o tratamento com TESTODERM TTS® cria uma relação DHT/T que não é diferente daquela de um tratamento de placebo. Ambos os sistemas, entretanto, sofrem de problemas similares. Em estudos clínicos, o TESTODERM® TTS é associado com a coceira transitória em 12% dos pacientes, eritema em 3% dos pacientes, e *puritus* em 2% dos pacientes. Além disso, em um estudo de 14 dias, 42% dos pacientes relataram três ou mais desprendimentos, 33% dos quais ocorreram durante o exercício.

c. ANDRODERM®

20 ANDRODERM® (Watson Laboratories, Inc., Corona, CA) é um emplastro contendo testosterona aplicado à pele não-escrotal. O emplastro circular tem uma área de superfície total de 37 cm². O emplastro consiste em um reservatório de líquido contendo 12,2 mg de testosterona e um veículo realçado contendo etanol, água, monoglicerídeos, ésteres de ácido

graxo, e agentes de gelificação. A dose sugerida de dois emplastos, aplicada cada noite de uma maneira rotativa sobre as costas, abdômen, braço superior, ou coxa, libera 4,1 a 6,8 mg de testosterona.

5 O perfil farmacocinético de estado estável de um estudo clínico envolvendo ANDRODERM é mostrado na FIGURA 4. Em geral, na aplicação repetida do emplastro ANDRODERM®, os níveis de testosterona aumentam gradualmente durante oito horas após cada aplicação e então permanecem neste nível de platô durante outras oito horas antes do declínio.

10 Em experiências clínicas, ANDRODERM® é associado com irritação da pele em torno de um terço dos pacientes, e 10% a 15% de indivíduos têm sido relatado descontinuarem o tratamento por causa da irritação de pele crônica. A pré-aplicação de creme de corticosteróide no sítio de aplicação de ANDRODERM® tem sido relatada diminuir a incidência e gravidade da irritação da pele. Um estudo recente, entretanto, descobriu que a
15 incidência de reações da pele suficientemente nocivas o suficiente para interromper a terapia, foi tão elevada quanto 52%. Observe Parker e outro, *Experience with Transdermal Testosterone Replacement in Hypogonadal Men*, 50 CLINICAL ENDOCRINOLOGY (OXF) 57 – 62 (1999). O estudo relatou:

20 Dois terços dos questionados acharam o *Andropatch* "insatisfatório. Os emplastos foram variadamente descritos como ruidosos, visualmente indiscretos, embaraçosos, desagradáveis para aplicar e remover, e geralmente são socialmente inaceitáveis. Eles soltam em piscinas e chuveiros, atraem comentários irreverentes de parceiros de esporte, e deixam
25 marcas vermelhas calvas sobre o tronco e membros. Cães, mulheres e crianças foram distraídas pelo ruído dos emplastos com movimentos corporais. Aqueles com má mobilidade ou dextreza manual (e diversos foram acima dos 70 anos de idade) acharam difícil de remover a embalagem e aplicam emplastos dorsalmente.

30 d. Sumário de Emplastro Transdérmico.

No sol, o emplastro transdérmico geralmente oferece um perfil farmacocinético melhorado comparado a outros mecanismos de liberação

de testosterona normalmente empregados. Entretanto, como acima discutido, os dados clínicos e de inspeção mostram que todos estes emplastros sofrem de significantes desvantagens, tal como *blisters*, empola tipo queimadura, e eritema. Além disso, um estudo recente concluiu que os efeitos adversos associados com sistemas de emplastro transdérmico são "substancialmente mais elevado" do que os reportados em experiências clínicas. Observe *Parker*, supra. Desse modo, o emplastro transdérmico ainda permanece uma terapia de substituição de testosterona inadequada alternativa para a maioria dos homens.

10 5. Géis DHT

Os pesquisadores recentemente iniciaram a investigação da aplicação de DHT à pele em um gel transdérmico. Entretanto, os farmacocinéticos de um gel de DHT é comercialmente diferente daquele de um gel de testosterona. A aplicação de gel de DHT resulta em níveis diminuídos de testosterona de soro, B₂, LH e FSH. Desse modo, os géis de DHT não são eficazes em níveis crescentes de testosterona em homens hipogonadais.

Conseqüentemente, existe uma necessidade definida de uma formulação de testosterona que seguramente e eficazmente fornece um perfil farmacocinético ideal e prognosticável.

20 SUMÁRIO DA INVENÇÃO:

Os problemas anteriores são solucionados e um avanço técnico é obtido com a presente invenção. A presente invenção geralmente compreende um gel de testosterona. A aplicação transdérmica diária do gel em homens hipogonadais resulta em um perfil de estado estável farmacocinético único de testosterona. O tratamento a longo prazo também resulta em densidade mineral óssea aumentada, libido realçada, frequência e satisfação erétil realçada, humor positivo aumentado, resistência muscular aumentada, e composição corporal melhorada sem significante irritação da pele. A presente invenção é também direcionada a um método único de administrar o gel de testosterona empregando um pacote tendo um revestimento de polietileno compatível com os componentes do gel.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS:

FIGURA 1 é um gráfico de concentrações de testosterona, concentrações de DHT, e a relação de DHT/T para pacientes recebendo um implante de pélete de testosterona subdérmico durante um período de 300 dias após o implante.

FIGURA 2 é um perfil farmacocinético de testosterona de 24 horas para pacientes recebendo o emplastro de TESTODERM® de 40 cm² ou 60 cm².

FIGURA 3 é um perfil farmacocinético de testosterona de 24 horas para pacientes recebendo o emplastro de TESTODERM® TTS.

FIGURA 4 é um perfil farmacocinético de testosterona de 24 horas para pacientes recebendo o emplastro de ANDRODERM®.

FIGURA 5(a) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona de 24 horas para homens hipogonadais antes de receberem 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel® ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 5(b) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona de 24 horas para homens hipogonadais no primeiro dia de tratamento com ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel® ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 5(c) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona de 24 horas para homens hipogonadais no dia 30 de tratamento com ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel® ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 5(d) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona de 24 horas para homens hipogonadais no dia 90 de tratamento com ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel® ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 5(e) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona de 24 horas para homens hipogonadais no dia 180 de tratamento com ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel® ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento final).

FIGURA 5(f) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona de 24 horas para homens hipogonadais no dia 0, 1, 30, 90 e 180 de tratamento com 5,0 g/dia de AndroGel®.

5 FIGURA 5(g) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona de 24 horas para homens hipogonadais no dia 0, 1, 30, 90 e 180 de tratamento com 10,0 g/dia de AndroGel®.

FIGURA 5(h) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona de 24 horas para homens hipogonadais no dia 0, 1, 30, 90 e 180 de tratamento com emplastro de testosterona.

10 FIGURA 6(a) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona livre de 24 horas para homens hipogonadais no dia 1 de tratamento com ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

15 FIGURA 6(b) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona livre de 24 horas para homens hipogonadais no dia 30 de tratamento com ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel® ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

20 FIGURA 6(c) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona livre de 24 horas para homens hipogonadais no dia 90 de tratamento com ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel® ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

25 FIGURA 6(d) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona livre de 24 horas para homens hipogonadais no dia 180 de tratamento com ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel® ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento final).

FIGURA 6(e) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona livre de 24 horas para homens hipogonadais no dia 0, 1, 30, 90 e 180 de tratamento com 5,0 g/dia de AndroGel®.

30 FIGURA 6(f) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético de testosterona livre de 24 horas para homens hipogonadais no dia 0, 1, 30, 90 e 180 de tratamento com 10,0 g/dia de AndroGel®.

FIGURA 6(g) é um gráfico mostrando o perfil farmacocinético

de testosterona livre de 24 horas para homens hipogonadais no dia 0, 1, 30, 90 e 180 de tratamento com emplastro de testosterona.

FIGURA 7 é um gráfico mostrando as concentrações de DHT nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 8 é um gráfico mostrando a relação de DHT/T nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 9 é um gráfico mostrando as concentrações de andrógeno totais (DHT+T) nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 10 é um gráfico mostrando as concentrações de E₂ nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 11 é um gráfico mostrando as concentrações de SHBG nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 12(a) é um gráfico mostrando as concentrações de FSH nos dias 0 até 180 para homens tendo hipogonadismo primário e recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 12(b) é um gráfico mostrando as concentrações de FSH nos dias 0 até 180 para homens tendo hipogonadismo secundário e recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 12 (c) é um gráfico mostrando as concentrações de FSH nos dias 0 até 180 para homens tendo hipogonadismo associado com

a idade e recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 12(d) é um gráfico mostrando as concentrações de FSH nos dias 0 até 180 para homens tendo hipogonadismo de uma origem desconhecida e recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 13(a) é um gráfico mostrando as concentrações de LH nos dias 0 até 180 para homens tendo hipogonadismo primário e recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 13(b) é um gráfico mostrando as concentrações de LH nos dias 0 até 180 para homens tendo hipogonadismo secundário e recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 13 (c) é um gráfico mostrando as concentrações de LH nos dias 0 até 180 para homens tendo hipogonadismo associado com a idade e recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 13(d) é um gráfico mostrando as concentrações de LH nos dias 0 até 180 para homens tendo hipogonadismo de uma origem desconhecida e recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 14(a) é um gráfico de barras mostrando a alteração em BMD de quadril para homens hipogonadais após 180 dias de tratamento com 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 14(b) é um gráfico de barras mostrando a alteração em BMD da espinha dorsal para homens hipogonadais após 180 dias de tratamento com 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 15 é um gráfico mostrando as concentrações de PTH nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de

AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 16 é um gráfico mostrando as concentrações de SALP nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 17 é um gráfico mostrando as concentrações de osteocalcina nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 18 é um gráfico mostrando as concentrações de pró-colágeno do tipo I nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 19 é um gráfico mostrando a relação de N-telopeptídeo/Cr nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 20 é um gráfico mostrando a relação de Ca/Cr nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona (por grupo de tratamento inicial).

FIGURA 21(a) é um gráfico mostrando os escores de motivação sexual nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 22(b) é um gráfico mostrando os escores de desejo sexual total nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 21(c) é um gráfico mostrando os escores de prazer sexual (com um parceiro) nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais rece-

bendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 22(a) é um gráfico mostrando os escores de desempenho sexual nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 21(b) é um gráfico mostrando os escores de desempenho de satisfação de ereção nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 22(c) é um gráfico mostrando os escores de ereção percentual nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 23(a) é um gráfico mostrando os escores de humor positivo nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 23(b) é um gráfico mostrando os escores de humor negativo nos dias 0 até 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 24(a) é um gráfico de barras mostrando a alteração em resistência da perna nos dias 90 e 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 24(b) é um gráfico de barras mostrando a alteração em resistência do braço nos dias 90 e 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 25(a) é um gráfico de barras mostrando a alteração em massa corporal total nos dias 90 e 180 para homens hipogonadais recebendo

do ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 25(b) é um gráfico de barras mostrando a alteração em massa corporal magra nos dias 90 e 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 25(c) é um gráfico de barras mostrando a alteração em massa corporal gorda nos dias 90 e 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

FIGURA 25(d) é um gráfico de barras mostrando a alteração em percentual de gordura corporal nos dias 90 e 180 para homens hipogonadais recebendo ou 5,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia - 10,0 g/dia de AndroGel®, ou o emplastro de testosterona.

15 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Ao mesmo tempo que a presente invenção pode ser incorporada em muitas formas diferentes, várias modalidades específicas são discutidas aqui com o entendimento que a presente descrição deve ser considerada apenas como uma exemplificação dos princípios da invenção, e não é entendida para limitar a invenção para as modalidades ilustradas.

A presente invenção direciona-se a uma composição farmacêutica para administração percutânea compreendendo pelo menos um ingrediente farmacêutico ativo (por exemplo, testosterona) em um gel hidroalcoólico. Em um amplo aspecto da invenção, os ingredientes ativos empregados na composição podem incluir esteróides anabólicos tal como androisoxazol, bolaesterona, clostebol, etilestrenol, formildienolona, 4-hidróxi-19-nortestosterona, metenolona, metiltrienolona, nandrolona, oximesterona, quimbolona, estenbolona, trembolona; esteróides androgênicos tal como boldenona, fluoximesterona, mestanolona, mesterolona, metandroestenolona, 17-metiltestosterona, enol éter de 3-ciclopentil de 17 α -metiltestosterona, noretandrolona, normetandrona, oxandrolona, oximetolona, prasterona, estanolona, estanozolol, diidrotestosterona, testosterona; e

progestogênios tal como anagestona, acetato de clormadinona, acetato de delmadinona, demegestona, dimetisterona, diidrogesterona, etinilestrenol, etisterona, etinodiol, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gestodeno, caproato de gestonorona, haloprogesterona, 17-hidróxi-16-metilenoprogesterona, 17 β -hidroxiprogesterona, caproato de 17 α -hidroxiprogesterona, medrogestona, medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melengestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgesterona, norgestimato, norgestrol, norgestrienona, 19-norprogesterona, norvinisterona, pentagestrona, progesterona, promegestona, quin-
5 gestrona, e trengestona; e todos os enanciômeros, isômeros e derivados destes compostos. (Com base na lista fornecida em The Merck Index, Merck & Co. Rahway, N. J. (1998)).
10

Em adição ao ingrediente ativo, o gel compreende um ou mais álcoois, tal como etanol ou isopropanol; um agente de realçamento de penetração; um espessante; e água. Adicionalmente, a presente invenção
15 pode opcionalmente incluir sais, emolientes, estabilizadores, antimicrobiais, fragrâncias e propelentes.

Um "realçador de penetração" é um agente conhecido para acelerar a liberação da droga através da pele. Estes agentes da mesma
20 forma tem sido referidos como acelerantes, adjuvantes, e promotores de absorção, e são coletivamente referidos aqui como "realçadores". Esta classe de agentes incluem aqueles com mecanismos diversos de ação incluindo aqueles que tem a função de melhorar a solubilidade e forma de difundir da droga, e aqueles que melhoram a absorção percutânea alterando-se a ca-
25 pacidade do estrato córneo reter a umidade, amaciando a pele, melhorando a permeabilidade da pele, agindo como assistentes de penetração ou abridores de folículo capilar ou alterando o estado da pele tal como a camada limite.

O realçador de penetração da presente invenção é um derivado
30 funcional de um ácido graxo, que inclui modificações isostéricas de ácidos graxos ou derivados não-acídicos do grupo funcional carboxílico de um ácido graxo ou modificações isostéricas destes. Em uma modalidade, o deriva-

do funcional de um ácido graxo é um ácido alcanóico insaturado no qual o grupo de $-\text{COOH}$ é substituído por um derivado funcional deste, tal como álcoois, polióis, amidas e derivados substituídos deste. O termo "ácido graxo" significa um ácido graxo que tem quatro (4) a vinte e quatro (24) átomos de carbono. Os exemplos não limitantes de realçadores de penetração incluem ácidos graxos de C8 - C22 tal como ácido isosteárico, ácido octanóico, e ácido oléico; álcoois graxos de C8 - C22 tal como álcool oleílico e álcool laurílico; alquil ésteres inferiores de ácidos graxos de C8 - C22 tal como oleato de etila, miristato de isopropila, estearato de butila, e laurato metila; di alquila(inferior) ésteres de diácidos de C6 - C8 tal como adipato de diisopropila; monoglicerídeos de ácidos graxos de C8 - C22 tal como monolaurato de glicerila; éter de polietileno glicol de álcool de tetraidrofurfurílico; polietileno glicol, propileno glicol; 2-(2-etoxietóxi)etanol; monometil éter de dietileno glicol; alquilaril éteres de óxido de polietileno; monometil éteres de óxido de polietileno; dimetil éteres de óxido de polietileno; sulfóxido de dimetila; glicerol; acetato de etila; éster acetoacético; N-alquilpirrolidona; e terpenos.

Os espessantes aqui empregados podem incluir polímeros aniônicos tal como ácido poliacrílico (CARBOPOL® por B.F. Goodrich Specialty Polymers and Chemicals Division of Cleveland, Ohio), carboximetilcelulose e outros. Os adjuvantes, realçadores e espessantes adicionais podem geralmente ser encontrados em United States Pharmacopeia/National Formulary (2000); Remington's The Science and Practice of Pharmacy, Meade Publishing Co.

A quantidade de droga a ser incorporada na composição varia dependendo da droga particular, o efeito terapêutico desejado, e o período de tempo durante o qual o gel deve fornecer um efeito terapêutico. A composição é usada em uma "quantidade farmacologicamente eficaz". Isto significa que a concentração da droga é tal que na composição resulte em um nível terapêutico de droga liberada durante o período que o gel deve ser usado. Tal liberação é dependente de um número de variáveis incluindo a droga, a forma de droga, o período de tempo durante o qual a unidade de

dosagem individual deve ser usada, a taxa de fluxo da droga do gel, área de superfície de sítio de aplicação, etc. A quantidade de droga necessária pode ser experimentalmente determinada com base na taxa de fluxo da droga através do gel, e através da pele quando usada com e sem realçadores.

- 5 Um tal gel de testosterona foi apenas recentemente tornado disponível nos Estados Unidos sob o nome comercial AndroGel[®] por Unimed Pharmaceutical, Inc., Deerfield, Illinois, uma das requerentes deste pedido de patente. Em uma modalidade, o gel é compreendido das seguintes substâncias em quantidades aproximadas:

10 **Tabela 5: Composição de AndroGel[®]**

SUBSTÂNCIA	QUANTIDADE (p/p) POR 100 g DE GEL
Testosterona	1,0 g
Carbopol 980	0,90 g
Miristato de isopropila	0,50 g
0,1 N NaOH	4,72 g
Etanol (95% p/p)	72,5 g*
Água purificada (qsf)	100 g

* Correspondente a 67 g de etanol.

- Alguém versado na técnica apreciará que os constituintes desta formulação podem ser variados em quantidades no entanto continuam estando dentro do espírito e escopo da presente invenção. Por exemplo, a
 15 composição pode conter cerca de 0,1 a cerca de 10,0 g de testosterona, cerca de 0,1 a cerca de 5,0 g de Carbopol, cerca de 0,1 a cerca de 5,0 g de miristato de isopropila, e cerca de 30,0 a cerca de 98,0 g de etanol.

- Uma quantidade terapeuticamente eficaz do gel é esfregada em uma dada área da pele pelo usuário. A combinação da testosterona lipofílica com o gel hidroalcoólico ajuda a direcionar a testosterona para as camadas
 20 externas da pele onde ela é absorvida e então vagarosamente liberada na corrente sanguínea. Como demonstrado pelos dados aqui apresentados, a administração do gel da presente invenção tem um efeito seguro.

- A toxicidade e eficácia terapêutica dos ingredientes ativos podem
 25 ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padrão, por exemplo,

para determinar LD_{50} (a dose letal para 50% da população) e ED_{50} (a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população). A relação de dose entre efeitos terapêuticos e tóxicos é o índice terapêutico e pode ser expressa como a relação LD_{50}/ED_{50} . Os compostos que exibem grandes indutores te-
5 rapêuticos são preferidos. Ao mesmo tempo que os compostos que exibem efeitos colaterais tóxicos podem ser usados, cuidado deveria ser tomado para destinar um sistema de liberação que alveja tais compostos para o sítio de tecido afetado a fim de minimizar o dano potencial para células não in-
fectadas e, desse modo, reduzir os efeitos colaterais.

10 O termo "tratamento" como aqui empregado refere-se a qual-
quer tratamento de uma doença ou condição humana e inclui: (1) prevenir a
doença ou condição de ocorrer em um indivíduo que pode estar pré-
disposto à doença porém não foi no entanto diagnosticado como tendo-a,
(2) inibir a doença ou condição, isto é, interromper seu desenvolvimento, (3)
15 abrandando a doença ou condição, isto é, causando regressão da condição,
ou (4) abrandando as condições causadas pela doença, isto é, interrom-
pendo os sintomas da doença.

Embora os exemplos da presente invenção envolva o tratamento
de distúrbios associados com homens hipogonadais, a composição e méto-
20 do da presente invenção podem ser usados para tratar estes distúrbios em
seres humanos e animais de qualquer espécie, tais como cachorros, porcos,
carneiro, cavalos, gatos, animais de zoológico, e outros animais de fazenda
comercialmente reproduzidos.

A presente invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exem-
25 plos, que não deveriam ser construídos como limitantes em qualquer meio.
Os conteúdos de todas as referências citadas através desta aplicação são
desse modo expressamente incorporados por referência. A prática da pre-
sente invenção empregará, a menos que de outra maneira indicado, técni-
cas convencionais de farmacologia e farmacêuticos, que estão dentro da
30 experiência na técnica.

EXEMPLOS:**Exemplo 1: Tratamento de Hipogonadismo em Indivíduos Machos.**

Uma modalidade da presente invenção envolve a aplicação transdérmica de AndroGel® como um método de tratar hipogonadismo de macho. Como abaixo demonstrado, a aplicação do gel resulta em um único perfil farmacocinético para a testosterona, bem como modulação concomitante de vários outros hormônios sexuais. A aplicação do gel de testosterona a indivíduos machos hipogonadais da mesma forma resulta em: (1) densidade mineral do osso aumentada, (2) libido realçada, (3) satisfação e capacidade erétil realçada, (4) humor positivo aumentado, (5) resistência muscular aumentada, e (6) melhor composição corporal, tal massa magra corporal total aumentada e massa gorda corporal total diminuída. Além disso, o gel não está associado com significante irritação de pele.

Métodos

Neste exemplo, homens hipogonadais foram recrutados e estudados em 16 centros nos Estados Unidos. Os pacientes foram entre 19 e 68 anos e tiveram níveis de testosterona de soro pela manhã simples em avaliação de menos do que ou igual a 300 ng/dL (10,4 nmol/L). Um total de 227 pacientes foi inscrito: 73, 78 e 76 foram aleatorizados para receberem 5,0 g/dia de AndroGel® (liberando 50 mg/dia de testosterona para a pele de que cerca de 10% ou 5 mg é absorvido), 10,0 g /dia de AndroGel® (liberando 100 mg/dia de testosterona para a pele de que cerca de 10% ou 10 mg é absorvido), ou o emplastro de testosterona ANDRODERM® ("emplastro T") (liberando 50 mg/dia de testosterona), respectivamente.

Como mostrado na tabela seguinte, não existiram diferenças associadas ao grupo significantes das características dos pacientes em parâmetro.

Tabela 6. Características de Parâmetro dos Homens Hipogonadais:

Grupo de Tratamento	Emplastro T	AndroGel® (5,0 g/dia)	AndroGel® (10,0 g/dia)
Nº de indivíduos inscritos	76	73	78
Idade (anos)	51,1	51,3	51,0
Faixa (anos)	28-67	23-67	19-68
Altura (cm)	179,3 ± 0,9	175,8 ± 0,8	178,6 ± 0,8
Peso (kg)	92,7 ± 1,6	90,5 ± 1,8	91,6 ± 1,5
Testosterona de soro (nmol/L)	6,40 ± 0,41	6,44 ± 0,39	6,49 ± 0,37
Causas de hipogonadismo			
Hipogonadismo primário	34	26	34
Síndrome de Klinefelter	9	5	8
Pós-Orquidectomia/Anorquia	2	1	3
Insuficiência Testicular Primária	23	20	23
Hipogonadismo Secundário	15	17	12
Síndrome de Kallman	2	2	0
Distúrbio Pituitário Hipotalâmico	6	6	3
Tumor Pituitário	7	9	9
Cura	6	13	6
Não classificado	21	17	26
Anos diagnosticados	5,8 ± 1,1	4,4 ± 0,9	5,7 ± 1,24
Número previamente tratado com testosterona	50 (65,8%)	38 (52,1%)	46 (59,0%)
Tipo de Tratamento hormonal Prévio			
Injeções intramusculares	26	20	28
Emplastro transdérmico	12	7	8
Todos os outros	12	11	10
Duração do tratamento (anos)	5,8 ± 1,0	5,4 ± 0,8	4,6 ± 0,7

Quarenta e um por cento (93/227) dos indivíduos não receberam anteriormente terapia de substituição de testosterona. Previamente tratado, os homens hipogonadais foram retirados da injeção de éster de testosterona por pelo menos seis semanas e andrógenos transdérmicos ou oral durante quatro semanas antes da visita de avaliação. Com exceção do hipogonadismo, os indivíduos estiveram em boa saúde como evidenciado por histórico médico, exame físico, cálculo sangüíneo completo, urinálise, e bioquímica de soro. Se os indivíduos estiveram sobre tranqüilizantes ou agentes de diminuição de lipídio, as doses foram estabilizadas durante pelo menos três meses antes do registro. Menos do que 5% dos indivíduos tomaram cálcio suplementar ou vitamina D durante o estudo. Os indivíduos não tiveram nenhum histórico de doença médica crônica, álcool ou abuso de droga. Eles tiveram um exame retal normal, um nível de PSA de menos do que 4 ng/mL, e uma taxa de fluxo de urina de 12 mL/s ou maior. Os pacientes são excluídos se eles tiveram uma doença de pele generalizada que pode ter afetado a absorção de testosterona ou anteriormente o histórico de irritabilidade de pele com emplastro ANDRODERM®. Os indivíduos pesando pelo menos 80% ou em excesso 140% de seu peso corporal ideal foram da mesma forma excluídos. O estudo paralelo, multicentro, aleatorizado comparou duas doses de AndroGel® com o emplastro de testosterona ANDRODERM®. O estudo foi duplo cego com respeito à dose de AndroGel® e rotulado aberto para o grupo de emplastro de testosterona. Durante os primeiros três meses do estudo (dias 1 a 90), os indivíduos foram aleatorizados para receberem 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, ou dois emplastros não-escrotais. Nos três meses seguintes (dias 91 a 180), aos indivíduos foi administrado um dos seguintes tratamentos: 5,0 g/dia de AndroGel®, 10,0 g/dia de AndroGel®, 7,5 g/dia de AndroGel®, ou dois emplastros não-escrotais. Os pacientes os quais aplicaram-se AndroGel® tiveram uma testosterona de soro de pré-aplicação, simples avaliada em 60 dias e, se os níveis foram dentro da faixa normal de 300 a 1.000 ng/dL (10,4 a 34,7 nmol/L), então eles permaneceram em sua dose original. Os pacientes com níveis de testosterona menos do que 300 ng/dL e os quais foram origi-

nalmente designados para aplicar 5,0 g/dia de AndroGel® e aqueles com níveis de testosterona mais do que 1.000 ng/dL os quais receberam 10,0 g/dia de AndroGel® foram então redesignados para administrar 7,5 g/dia de AndroGel® durante os dias 91 ao 180.

5 Conseqüentemente, em 90 dias, os ajustes de doses foram feitos nos grupos de AndroGel® com base nos níveis de testosterona de soro de pré-aplicação no dia 60. Vinte indivíduos no grupo de 5,0 g/dia de AndroGel® tiveram a dose aumentada para 7,5 g/dia. Vinte indivíduos no grupo de 10,0 g/dia de AndroGel® tiveram a dose de AndroGel® reduzida para 7,5
10 g/dia. Existiram três pacientes no grupo de emplastro de testosterona os quais foram mudados para 5,0 g/dia de AndroGel® por causa da intolerância do emplastro. Um indivíduo de 10,0 g/dia de AndroGel® foi ajustado para receber 5,0 g/dia e um indivíduo de 5,0 g/dia de AndroGel® teve a dose ajustada para 2,5 g/dia. Os número de indivíduos inscritos no dia 91 ao 180
15 do estudo desta maneira consistido em 51 recebendo 5,0 g/dia de AndroGel®, 40 recebendo 7,5 g/dia de AndroGel®, 52 recebendo 10,0 g/dia de AndroGel®, e 52 continuando no emplastro de ANDRODERM®. Os grupos de tratamento neste exemplo podem desta maneira ser caracterizados de duas maneiras, ou por "inicial" ou pelo grupo de tratamento "final".

20 Os indivíduos voltaram ao centro de estudo nos dias 0, 30, 60, 90, 120, 150, e 180 para um exame clínico, avaliações de evento adverso e irritação de pele. As amostras de sangue em jejum para cálcio, fósforo inorgânico, hormônio de paratiróide ("PTH"), osteocalcina, pró-colágeno tipo I, e fosfatase alcalina específica esquelética ("SALP") foram coletadas nos dias
25 0, 30, 90, 120, e 180. Em adição, uma coleta de urina cronometrada em duas horas em jejum para creatinina de urina, cálcio, e N-telopeptídeos de ligação cruzada de colágeno tipo 1 ("N-telopeptídeo") foram coletados nos dias 0, 30, 90, 120, e 180. Outros testes executados foram como segue:

(1) *Hematologia*: hemoglobina, hematócrito, contagem de células
30 vermelhas do sangue, plaquetas, contagem de células brancas do sangue com análise diferencial (neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos, e basófilos);

(2) *Química*: fosfatase alcalina, alamina aminotransferase alcanina, transaminase pirúvica glutâmica de soro ("ALT/SGPT"), asparato amino-transferase/transaminase axaloacética de glutamina de soro ("AST/SGOT"), bilirrubina total, creatinina, glicose, e eletrólitos (sódio, potássio, cloreto, bicarbonato, cálcio, e fósforo inorgânico);

(3) *Lipídeos*: colesterol total, lipoproteína de densidade elevada ("HDL"), lipoproteína de densidade baixa ("LDL") e triglicerídeos;

(4) *Urinálise*: cor, aparência, gravidade específica, pH, proteína, glicose, cetonas, sangue, bilirrubina, e nitritos; e

(5) *Outros*: PSA (dias de avaliação 90 – 180), prolactina (avaliação), e testosterona (avaliação) incluindo eletrólitos, glicose, testes de função de fígado e renal e perfil de lipídeo, foram executados em todas as visitas clínicas. A densidade mineral do osso ("BMD") foi analisada no dia 0 e dia 180.

15 A. **Emplastro de AndroGel® e ANDRODERM®**

Aproximadamente 250 g de AndroGel® foram empacotadas em frascos de vidro de multidose que liberaram 2,25 g do gel para cada atuação da bomba. Os pacientes designados para aplicar 5,0 g/dia de testosterona AndroGel® foram dado um frasco de AndroGel® e um frasco de gel de placebo (contendo veículo porém nenhuma testosterona), ao mesmo tempo que aqueles designados para receber 10,0 g/dia de AndroGel® foram distribuídos dois frascos do AndroGel® ativo. Os pacientes foram então instruídos para aplicar os conteúdos do frasco aos ombros/braços superiores esquerdo e direito e às laterais esquerda e direita do abdômen sobre uma base alternada. Por exemplo, no primeiro dia do estudo, os pacientes aplicaram duas atuações de um frasco, cada uma ao ombro/braço superior esquerdo e direito, e duas atuações do segundo frasco, cada uma ao abdômen direito e esquerdo.

No dia seguinte do tratamento, as aplicações foram invertidas. Os sítios de aplicação alternada continuaram por todo o estudo. Depois da aplicação do gel a pele, o gel seco dentro de alguns minutos. Os pacientes lavaram suas mãos cuidadosamente com sabão e água imediatamente após

a aplicação de gel.

O grupo de 7,5 g/dia de AndroGel® recebeu sua dose em um modelo de rótulo aberto. Após 90 dias, para os indivíduos titulados à dose de 7,5 g/dia de AndroGel®, os pacientes foram supridos com três frascos, um contendo placebo e os outros dois AndroGel®. Os indivíduos foram ins-
5 truídos para aplicar uma atuação do frasco de placebo e três atuações de frasco de AndroGel® para quatro sítios diferentes do corpo como acima. Os sítios foram alternados cada dia tomando as mesmas seqüências como acima descrito.

10 Os emplastos de testosterona ANDRODERM® cada qual liberando 2,5 mg/dia de testosterona foram fornecidos a cerca de um terço dos pacientes no estudo. Estes pacientes foram instruídos para aplicar dois em-
15 plastos de testosterona a uma área seca, limpa da pele sobre as costas, abdômen, braços superiores, ou coxas uma vez por dia. Os sítios de aplicação foram alternados com aproximadamente intervalo de sete dias entre aplicações ao mesmo sítio.

Nos dias de estudo quando os pacientes foram avaliados, o gel/emplastos foram aplicados seguindo as avaliações de pré-dose. Nos dias restantes, os emplastos ou gel de testosterona foram aplicados a
20 aproximadamente 8:00 da manhã durante 180 dias.

B. Resultados e Método de Estudo

1. Hormônios Farmacocinéticos

Nos dias 0, 1, 30, 90, e 180, os pacientes tiveram amostras de sangue múltiplas para avaliações de testosterona livre e testosterona em
25 30, 15 e 0 minutos antes e 2, 4, 8, 12, 16, e 24 horas após aplicação de em-
plastro ou AndroGel®. Em adição, os indivíduos voltaram nos dias 60, 120, e 150 para uma amostragem de sangue simples antes da aplicação do gel ou emplastro. SHBG, LH, FSH, E₂ e DHT de soro foram avaliados nas amostras coletadas antes da aplicação de gel nos dias 0, 30, 60, 90, 120, 150, e 180.
30 Os soros para todos os hormônios foram armazenados congelados a -20°C até o ensaio. Todas as amostras para um paciente para cada hormônio foram avaliadas no mesmo ensaio quando possível. Os ensaios de hormônio

foram então avaliados no Endocrine Research Laboratory of the UCLA-Harbor Medical Center.

A seguinte tabela resume os parâmetros farmacocinéticos que foram avaliados para cada paciente:

5 **Tabela 7: Parâmetros Farmacocinéticos:**

AUC_{0-24}	área sob a curva de 0 a 24 horas, determinada usando a regra trapezoidal linear
C_{base} ou C_o	concentração de parâmetro
C_{med}	concentração de tempo médio durante o intervalo de dosagem de 24 horas determinada por: $AUC_{0-24}/24$
C_{max}	concentração máxima durante o intervalo de dosagem de 24 horas
C_{min}	concentração mínima durante o intervalo de dosagem de 24 horas
T_{max}	tempo em que C_{max} ocorreu
T_{min}	tempo em que C_{min} ocorreu
Índice de flutuação	extensão de variação na concentração de soro durante o curso de um só dia, calculada como
Razão de Acúmulo	aumento na exposição à droga diariamente com dosagem contínua, calculada como a relação de AUC em constante em um dia particular durante AUC no dia 1 (por exemplo, $AUC_{dia\ 30}/AUC_{dia\ 1}$)
AUC_{0-24} líquida	AUC_{0-24} nos dias 30, 90, 180 - AUC_{0-24} no dia 0

a. **Farmacocinéticos de Testosterona**

(1) **Métodos**

Os níveis de testosterona de soro foram avaliados após a extração com acetato de etila e hexano por um radioimunoensaio específico ("RIA") usando reagentes de ICN (Costa Mesa, CA). As reatividades cruzadas do anti-soro usado no RIA de testosterona foram 2,0% para DHT, 2,3% para androestenodiona, 0,8% para 3- β -androestanodiol, 0,6% para etiocolona e menos do que 0,01% para os outros esteróides testados. O limite inferior de quantificação ("LLQ") para testosterona de soro avaliado por este ensaio foi 25 ng/dL (0,87 nmol/L). A exatidão média do ensaio de testosterona, determinada reforçando-se o soro livre de esteróide com quantidades

variantes de testosterona (0,9 nmol/L a 52 nmol/L), foi 104% e variou de 92% a 117%. O coeficientes de intra-ensaio e inter-ensaio do ensaio de testosterona foram 7,3 e 11,1%, respectivamente, na faixa do macho adulto normal. No homem adulto normal, as concentrações de testosterona variam de 298 a 1.043 ng/dL (10,33 a 36,17 nmol/L) como determinado no UCLA-Harbor Medical Center.

(2) Concentração de base

Como mostrado na Tabela 8 e FIGURA 5(a), em parâmetro, as concentrações de testosterona de soro médias durante 24 horas (C_{med}) foram similares nos grupos e abaixo da faixa normal de adulto. Além disso, as variações da concentração de soro (com base nas concentrações mínima e máxima durante o período de 24 horas, C_{max} e C_{min} , respectivamente) durante o dia foram da mesma forma similares nos três grupos. A FIGURA 5(a) mostra que os níveis de testosterona médios tiveram o valor máximo entre 8 a 10 de manhã (isto é, a 0 a 2 horas) e o mínimo 8 a 12 horas mais tarde, demonstrando uma variação diurna suave de testosterona de soro. Cerca de um terço dos pacientes em cada grupo tiveram C_{med} dentro da faixa de macho adulto normal inferior no dia 0 (24/73 para o grupo de 5,0 g/dia de AndroGel®, 26/78 para o grupo de 10,0 g/dia de AndroGel®, e 25/76 para o grupo de emplastro de testosterona). Todos exceto três dos indivíduo alcançaram o critério de registro de testosterona de soro menos do que 300 ng/dL (10,4 nmol/L) na admissão.

Tabela 8(a): Parâmetros Farmacocinéticos de base por Grupo de Tratamento Inicial (Média $\pm$ SD):

	5,0 g/dia gel T	10,0 g/dia gel T	Emplastro T
N	73	78	76
C_{med} (ng/dL)	237 $\pm$ 130	248 $\pm$ 140	237 $\pm$ 139
C_{max} (ng/dL)	328 $\pm$ 178	333 $\pm$ 194	314 $\pm$ 179
T_{max}^* (h)	4,0 (0,0-24,5)	7,9 (0,0-24,7)	4,0 (0,0-24,3)
C_{min} (ng/dL)	175 $\pm$ 104	188 $\pm$ 112	181 $\pm$ 112
T_{min}^* (h)	8,01 (0,0-24,1)	8,0 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-23,9)

Tabela 8 - continuação

	5,0 g/dia gel T	10,0 g/dia gel T	Emplastro T
Índice Fluc (relação)	0,627 ± 0,479	0,556 ± 0,384	0,576 ± 0,341

*Mediano (Faixa)

Tabela 8(b): Parâmetros Farmacocinéticos de Testosterona de base por Grupo de Tratamento Final (Média ± SD)

	Doses recebidas durante o inicial ⇒ Fases de Tratamento Estendidas				
	5,0 g/dia Gel T	5,0 ⇒ 7,5 g/dia gel T	10,0 ⇒ 7,5 g/dia gel T	10,0 ⇒ g/dia gel T	Emplastro T
N	53	20	20	58	76
C _{med} (ng/dL)	247 ± 137	212 ± 109	282 ± 157	236 ± 133	237 ± 140
C _{max} (ng/dL)	333 ± 180	313 ± 174	408 ± 241	307 ± 170	314 ± 179
T _{max} * (h)	4,0 (0,0-24,5)	4,0 (0,0-24,0)	19,7 (0,0-24,3)	4,0 (0,0-24,7)	4,0 (0,0-24,3)
C _{min} (ng/dL)	185 ± 111	150 ± 80	206 ± 130	182 ± 106	181 ± 112
T _{min} * (h)	8,0 (0,0-24,1)	11,9 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-23,3)	8,0 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-23,9)
Índice Fluc (relação)	0,600 ± 0,471	0,699 ± 0,503	0,678 ± 0,580	0,514 ± 0,284	0,576 ± 0,041

*Mediano (Faixa)

(3) Dia 1

A FIGURA 5(b) e as Tabelas 8(c) - (d) mostram o perfil farmacocinético para todos os três grupos de tratamento inicial após a primeira aplicação de testosterona transdérmica. Em geral, o tratamento com AndroGel® e o emplastro de testosterona produziu aumentos em concentrações de testosterona suficientemente grandes para levar os pacientes na faixa normal em apenas algumas horas. Entretanto, ainda no dia 1, os perfis farmacocinéticos foram marcadamente diferentes nos grupos de emplastro e AndroGel®. A testosterona de soro aumentou mais rapidamente no grupo de emplastro de testosterona alcançando uma concentração máxima (C_{max}) em

torno de 12 horas ($T_{\max}$). Em contraste, a testosterona de soro aumentou equilibradamente para a faixa normal após a aplicação de AndroGel® com níveis de $C_{\max}$ obtidos durante 22 e 16 horas no grupo de 5,0 g/dia de AndroGel® e no grupo de 10,0 g/dia de AndroGel®, respectivamente.

5 **Tabela 8(c): Parâmetros Farmacocinéticos de Testosterona no Dia 1 por Grupo de Tratamento Inicial (Média $\pm$ SD).**

	5,0 g/dia gel T	10,0 g/dia gel T	Emplastro T
N	73	76	74
C_{med} (ng/dL)	398 $\pm$ 156	514 $\pm$ 227	482 $\pm$ 204
C_{max} (ng/dL)	560 $\pm$ 269	748 $\pm$ 349	645 $\pm$ 280
T_{max} *(h)	22,1 (0,0-25,3)	16,0 (0,0-24,3)	11,8 (1,8-24,0)
C_{min} (ng/dL)	228 $\pm$ 122	250 $\pm$ 143	232 $\pm$ 132
T_{min} *(h)	1,9 (0,0-24,0)	0,0 (0,0-24,2)	1,5 (0,0-24,0)

*Mediano (Faixa)

Tabela 8(d): Parâmetros Farmacocinéticos de Testosterona no Dia 1 por Grupo de Tratamento Final (Média $\pm$ SD).

	Doses recebidas durante o inicial $\Rightarrow$ Fases de Tratamento Estendidas				
	5,0 g/dia Gel T	5,0 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia gel T	10,0 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia gel T	10,0 g/dia gel T	Emplastro T
N	53	20	19	57	74
C_{med} (ng/dL)	411 $\pm$ 160	363 $\pm$ 143	554 $\pm$ 243	500 $\pm$ 223	482 $\pm$ 204
C_{max} (ng/dL)	573 $\pm$ 285	525 $\pm$ 223	819 $\pm$ 359	724 $\pm$ 346	645 $\pm$ 280
T_{max} *(h)	22,1 (0,0-25-3)	19,5 (1,8-24,3)	15,7 (3,9-24,0)	23,0 (0,0-24,3)	11,8 (1,8-24,0)
C_{min} (ng/dL)	237 $\pm$ 125	204 $\pm$ 112	265 $\pm$ 154	245 $\pm$ 140	232 $\pm$ 132
T_{min} *(h)	1,8 (0,0-24,0)	3,5 (0,0-24,0)	1,9 (0,0-24,2)	0,0 (0,0-23,8)	1,5 (0,0-24,0)
Índice Fluc (relação)	0,600 $\pm$ 0,471	0,699 $\pm$ 0,503	0,678 $\pm$ 0,580	0,514 $\pm$ 0,284	0,576 $\pm$ 0,341

*Mediano (Faixa)

(4) Dias 30, 90 e 180

As FIGURAS 5(c) e 5(d) mostram o único perfil farmacocinético de 24 horas de pacientes tratados com AndroGel® nos dias 30 e 90. Nos grupos de AndroGel®, os níveis de testosterona de soro mostraram pequenos e variáveis aumentos imediatamente após a dosagem. O níveis então retornaram a um nível relativamente constante. Em contraste, no grupo de emplastro de testosterona, os pacientes exibiram um aumento durante as primeiras 8 a 12 horas, um platô para outras 8 horas, e em seguida um declínio ao parâmetro do dia anterior. Além disso, após a aplicação de gel em ambos os dias 30 e 90, a C_{med} no grupo AndroGel® de 10,0 g/dia foi 1,4 vez mais alta que no grupo AndroGel® de 5,0 g/dia e 1,9 vez mais alto que o grupo de emplastro de testosterona. O grupo de emplastro de testosterona também teve um C_{min} substancialmente abaixo do limite inferior da faixa normal. No dia 30, a relação de acúmulo foi de 0,94 para o grupo de emplastro de testosterona, não mostrando acúmulo. As relações de acúmulo em 1,54 e 1,9 foram significativamente mais altas no grupo AndroGel® de 5,0 g/dia e grupo de AndroGel® de 10,0 g/dia, respectivamente. As diferenças em relação de acúmulo entre os grupos persistidos no dia 90. Estes dados indicam que as preparações de AndroGel® tiveram uma meia-vida eficaz mais longa que o emplastro de testosterona.

FIGURA 5(e) mostra o perfil farmacocinético de 24 horas para os grupos de tratamento no dia 180. Em geral, como a Tabela 8(e) mostra as concentrações de testosterona de soro obtidas e os parâmetros farmacocinéticos foram similares àqueles nos dias 30 e 90 naqueles pacientes que continuaram em seus grupos de tratamento aleatorizados inicial. A Tabela 8(f) mostra que os pacientes titulados para o grupo AndroGel® de 7,5 g/dia não foram homogêneos. Os pacientes que foram previamente no grupo de 10,0 g/dia tenderam ter níveis de testosterona de soro mais altos do que aqueles previamente recebendo 5,0 g/dia. No dia 180, a C_{med} nos pacientes no grupo de 10,0 g/dia que converteram para 7,5 g/dia no dia 90 foi de 744 ng/dL, que foi 1,7 vezes mais alto do que a C_{med} de 450 ng/dL nos pacientes titulados para 7,5 g/dia de 5,0 g/dia. Apesar do ajustamento, a dose aci-

ma por 2,5 g/dia no grupo de 5,0 a 7,5 g/dia, a C_{med} permaneceu mais baixo do que aqueles restantes no grupo de 5,0 g/dia. No grupo de 10,0 a 7,5 g/dia, a C_{med} tornou similar aqueles obtidos por pacientes restantes no grupo de 10,0 g/dia sem titulação de dose. Estes resultados sugerem que muitos dos sub-respondedores podem de fato ser pacientes pobremente complacentes. Por exemplo, se os pacientes não aplicam AndroGel® adequadamente (por exemplo, preferencialmente do recipiente de placebo ou dentro em pouco antes do banho), em seguida aumentando a dose não fornecerá qualquer benefício adicionado.

As FIGURAS 5(f)-(h) comparam os perfis farmacocinéticos para o grupo AndroGel® de 5,0 g/dia, o Grupo AndroGel® de 10,0 g/dia, e o grupo de emplastro de testosterona em dias 0, 1, 30, 90, e 180, respectivamente. Em geral, os níveis médios de testosterona de soro no grupo de emplastro de testosterona permaneceu no limite inferior da faixa normal durante todo o período de tratamento. Em contraste, os níveis médios de testosterona de soro permaneceu em cerca de 490-570 ng/dL para o grupo AndroGel® de 5,0 g/dia e cerca de 630-860 ng/dL do AndroGel® para o grupo de 10,0 g/dia.

Tabela 8(e): Parâmetros Farmacocinéticos de Testosterona no Dia 1 por Grupo de Tratamento Inicial (Média $\pm$ SD).

	5,0 g/dia gel T	10,0 g/dia gel T	Emplastro T
Dia 30	N = 66	N = 74	N = 70
C_{med} (ng/dL)	566 $\pm$ 262	792 $\pm$ 294	419 $\pm$ 163
C_{max} (ng/dL)	876 $\pm$ 466	1200 $\pm$ 482	576 $\pm$ 223
T_{max}^* (h)	7,9 (0,0-24,0)	7,8 (0,0-24,3)	11,3 (0,0-24,0)
C_{min} (ng/dL)	361 $\pm$ 149	505 $\pm$ 233	235 $\pm$ 122
T_{min}^* (h)	8,0 (0,0-24,1)	8,0 (0,0-25,8)	2,0 (0,0-24,2)
Índice Fluc (relação)	0,857 $\pm$ 0,331	0,895 $\pm$ 0,434	0,823 $\pm$ 0,289
Relação de Acúmulo (relação)	1,529 $\pm$ 0,726	1,911 $\pm$ 1,588	0,937 $\pm$ 0,354
Dia 90	N = 65	N = 73	N = 64
C_{med} (ng/dL)	553 $\pm$ 247	792 $\pm$ 276	417 $\pm$ 157

Tabela 8 (e) - continuação

	5,0 g/dia gel T	10,0 g/dia gel T	Emplastro T
$C_{\max}$ (ng/dL)	846 $\pm$ 444	1204 $\pm$ 570	597 $\pm$ 242
$T_{\max}^*$ (h)	4,0 (0,0-24,1)	7,9 (0,0-25,2)	8,1 (0,0-25,0)
$C_{\min}$ (ng/dL)	354 $\pm$ 147	501 $\pm$ 193	213 $\pm$ 105
$T_{\min}^*$ (h)	4,0 (0,0-25,3)	8,0 (0,0-24,8)	2,0 (0,0-24,0)
Índice Fluc (relação)	0,851 $\pm$ 0,402	0,859 $\pm$ 0,399	0,937 $\pm$ 0,442
Relação de Acúmulo (relação)	1,615 $\pm$ 0,859	1,927 $\pm$ 1,310	0,971 $\pm$ 0,453
Dia 180	N = 63	N = 68	N = 45
C_{med} (ng/dL)	520 $\pm$ 227	722 $\pm$ 242	403 $\pm$ 163
$C_{\max}$ (ng/dL)	779 $\pm$ 359	1091 $\pm$ 437	580 $\pm$ 240
$T_{\max}^*$ (h)	4,0 (0,0-24,0)	7,9 (0,0-24,0)	10,0 (0,0-24,0)
$C_{\min}$ (ng/dL)	348 $\pm$ 164	485 $\pm$ 184	223 $\pm$ 114
$T_{\min}^*$ (h)	11,9 (0,0-24,0)	11,8 (0,0-27,4)	2,0 (0,0-25,7)
Índice Fluc (relação)	0,845 $\pm$ 0,379	0,829 $\pm$ 0,392	0,891 $\pm$ 0,319
Relação de Acúmulo (relação)	1,523 $\pm$ 1,024	1,897 $\pm$ 2,123	0,954 $\pm$ 0,4105

*Mediano (Faixa)

Tabela 8(f): Parâmetros Farmacocinéticos de Testosterona nos Dias 30, 90, 180 por Grupo de Tratamento Final (Média $\pm$ SD).

Doses recebidas durante o inicial $\Rightarrow$ Fases de Tratamento Estendidas					
	5,0 g/dia Gel T	5,0 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia gel T	10,0 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia gel T	10,0 $\Rightarrow$ g/dia gel T	Emplastro T
Dia 30	N = 47	N = 19	N = 19	N = 55	N = 70
C_{med} (ng/dL)	604 $\pm$ 288	472 $\pm$ 148	946 $\pm$ 399	739 $\pm$ 230	419 $\pm$ 163
$C_{\max}$ (ng/dL)	941 $\pm$ 509	716 $\pm$ 294	1409 $\pm$ 556	1128 $\pm$ 436	576 $\pm$ 223
$T_{\max}^*$ (h)	7,9 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-24,3)	7,8 (0,0-24,3)	11,3 (0,0-24,0)
$C_{\min}$ (ng/dL)	387 $\pm$ 159	296 $\pm$ 97	600 $\pm$ 339	471 $\pm$ 175	235 $\pm$ 122
$T_{\min}^*$ (h)	8,1 (0,0-24,1)	1,7 (0,0-24,1)	11,4 (0,0-24,1)	8,0 (0,0-25,8)	2,0 (0,0-24,2)

Tabela 8 (f) - continuação

	Doses recebidas durante o inicial $\Rightarrow$ Fases de Tratamento Estendidas				
	5,0 g/dia Gel T	5,0 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia gel T	10,0 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia gel T	10,0 $\Rightarrow$ g/dia gel T	Emplastro T
Índice Fluc (relação)	0,861 $\pm$ 0,341	0,846 $\pm$ 0,315	0,927 $\pm$ 0,409	0,884 $\pm$ 0,445	0,823 $\pm$ 0,289
Relação de Acúmulo (relação)	1,543 $\pm$ 0,747	1,494 $\pm$ 0,691	2,053 $\pm$ 1,393	1,864 $\pm$ 1,657	0,937 $\pm$ 0,354
Dia 90	N = 45	N = 20	N = 18	N = 55	N = 64
C _{med} (ng/dL)	596 $\pm$ 266	455 $\pm$ 164	859 $\pm$ 298	771 $\pm$ 268	417 $\pm$ 157
C _{max} (ng/dL)	931 $\pm$ 455	654 $\pm$ 359	1398 $\pm$ 733	1141 $\pm$ 498	597 $\pm$ 242
T _{max} *(h)	3,8 (0,0- 24,1)	7,7 (0,0- 24,0)	7,9 (0,0- 24,0)	7,9 (0,0- 25,2)	8,1 (0,0- 25,0)
C _{min} (ng/dL)	384 $\pm$ 147	286 $\pm$ 125	532 $\pm$ 181	492 $\pm$ 197	213 $\pm$ 105
T _{min} *(h)	7,9 (0,0- 25,3)	0,0 90,0- 24,0)	12,0 (0,0- 24,1)	4,0 (0,0- 24,8)	2,0 (0,0- 24,0)
Índice Fluc (relação)	0,886 $\pm$ 0,391	0,771 $\pm$ 0,425	0,959 $\pm$ 0,490	0,826 $\pm$ 0,363	0,937 $\pm$ 0,442
Relação de Acúmulo (relação)	1,593 $\pm$ 0,813	1,737 $\pm$ 1,145	1,752 $\pm$ 0,700	1,952 $\pm$ 1,380	0,971 $\pm$ 0,453
Dia 180	N = 44	N = 18	N = 19	N = 48	N = 41
C _{med} (ng/dL)	555 $\pm$ 225	450 $\pm$ 219	744 $\pm$ 320	713 $\pm$ 209	408 $\pm$ 165
C _{max} (ng/dL)	803 $\pm$ 347	680 $\pm$ 369	1110 $\pm$ 468	1083 $\pm$ 434	578 $\pm$ 245
T _{max} *(h)	5,8 (0,0- 24,0)	2,0 (0,0- 24,0)	7,8 (0,0- 24,0)	7,7 (0,0- 24,0)	10,6 (0,0- 24,0)
C _{min} (ng/dL)	371 $\pm$ 165	302 $\pm$ 150	505 $\pm$ 233	485 $\pm$ 156	222 $\pm$ 116
T _{min} *(h)	11,9 (0,0- 24,0)	9,9 (0,0- 24,0)	12,0 (0,0- 24,0)	8,0 (0,0- 27,4)	2,0 (0,0- 25,7)
Índice Fluc (relação)	0,853 $\pm$ 0,402	0,833 $\pm$ 0,335	0,824 $\pm$ 0,298	0,818 $\pm$ 0,421	0,866 $\pm$ 0,311
Relação de Acúmulo (relação)	1,541 $\pm$ 0,917	NA	NA	2,061 $\pm$ 2,445	0,969 $\pm$ 0,415

*Mediano (Faixa)

(5) Proporcionalidade de Dose para AndroGel®

A Tabela 8(g) mostra o aumento em AUC_{0-24} em dias 30, 90, e 180 do parâmetro de pré-tratamento (AUC_{20-24} líquido). A fim de taxar a proporcionalidade de dose, a taxação de bioequivalência foi realizada nos AUCs transformados por log empregando "tratamento" como o fator único. AUCs foram comparados após a subtração da contribuição de AUC da segregação endógena de testosterona (AUC no dia 0) e ajustamento para a diferença de duas vezes em doses aplicadas. A relação de AUC no dia 30 foi de 0,95 (90% de C.I.: 0,75-1,19) e no dia 90 foi de 0,92 (90% de C.I.: 0,73-1,17). Quando os dados do dia 30 e dia 90 foram combinados, a relação de AUC foi de 0,93 (90% de C.I.: 0,79-1,10).

Os dados mostram a proporcionalidade de dose para o tratamento de AndroGel®. A média geométrica para o aumento no AUC_{0-24} do dia 1 ao dia 30 ou dia 90 foi duas vezes para o grupo de 10,0 g/dia como para o grupo de 5,0 g/dia. Um aumento médio de 125 ng/dL em nível de C_{med} de testosterona de soro foi produzido por cada 2,5 g/dia de AndroGel®. Em outras palavras, os dados mostram que 0,1 g/dia de AndroGel® produziu, em média, um aumento de 5 ng/dL em concentração de testosterona de soro. Esta proporcionalidade de dose auxilia o ajustamento de dosagem pelo médico. Porque o AndroGel® é fornecido em pacotes de 2,5 g (contendo 25 mg de testosterona), cada pacote de 2,5 g produzirá, em média, um aumento de 125 ng/dL na C_{med} para testosterona total de soro.

Tabela 8(g): AUC_{0-24} Líquido (nmol·h/L) em Dias 30, 90, e 180 após Aplicação de Testosterona Transdérmica.

	Emplastro T	Gel T 5,0 g/dia	Gel T 10,0 g/dia
Dia 30	154 ± 18	268 ± 28	446 ± 30
Dia 90	157 ± 20	263 ± 29	461 ± 28
Dia 180	160 ± 25	250 ± 32	401 ± 27

O aumento em AUC_{0-24} de parâmetro de pré-tratamento obtido pelos 10,0 g/dia e os grupos de 5,0 g/dia foram aproximadamente 2,7 e 1,7 vezes mais alto do que aquele resultante da aplicação do emplastro de tes-

tosterona.

b. Farmacocinéticos de Concentração de Testosterona Livre de Soro

(1) Métodos

Testosterona livre de soro foi avaliada por RIA do dialisado, após uma diálise de equilíbrio durante a noite, empregando os mesmos reagentes de RIA como o ensaio de testosterona. LLQ de testosterona livre de soro, empregando o método de diálise de equilíbrio, foi estimado para ser 22 pmol/L. Quando o soro livre de esteróide foi reforçado com doses crescentes de testosterona na faixa de macho adulto, quantidades crescentes de testosterona livre foram recuperadas com um coeficiente de variação que variou de 11,0 – 18,5%. Os coeficientes de intra- e inter-ensaio de testosterona livre foram de 15% e 16,8% para valores de macho normal adulto, respectivamente. Como estimado pelo UCLA-Harbor Medical Center, concentrações de testosterona livre variam de 3,48 – 17,9 ng/dL (121 – 620 pmol/L) em homens adultos normais.

(2) Resultados Farmacocinéticos

Em geral, como mostrado na Tabela 9, os parâmetros farmacocinéticos de testosterona livre de soro refletiram aqueles de testosterona total de soro como descrito acima. Em parâmetro (dia 0), as concentrações de testosterona livre de soro médias (C_{med}) foram similares em todos os três grupos que estiveram no limite inferior da faixa de macho adulto. A concentração de testosterona livre de soro máxima ocorrida entre 8 e 10 a.m., e o mínimo aproximadamente 8 a 16 horas mais tarde. Estes dados são consistentes com a variação diurna amena de testosterona de soro.

FIGURA 6(a) mostra os perfis farmacocinéticos para os três grupos de tratamento no dia 1. Após a aplicação do emplastro de testosterona, os níveis de testosterona livre de soro definhou em 12 horas a cerca de 4 horas mais cedo do que aqueles obtidos pelos grupos de AndroGel®. Os níveis de testosterona livre de soro então declinou no grupo de emplastro de testosterona visto que nos grupos de AndroGel®, os níveis de testosterona livre de soro continuaram a elevar.

FIGURAS 6(b) e 6(c) mostram que os perfis farmacocinéticos de testosterona livre nos grupos tratados por AndroGel® pareceram-se com os únicos perfis de testosterona nos dias 30 e 90. Após a aplicação de AndroGel®, os níveis de testosterona livre de soro médios nos três grupos estiveram dentro da faixa normal. Similares aos resultados de testosterona totais, a C_{med} de testosterona livre obtida pelo grupo de 10,0 g/dia foi 1,4 vez mais alta do que o grupo de 5,0 g/dia e 1,7 vez mais alta do que o grupo de emplastro de testosterona. Além disso, a relação de acumulação para o emplastro de testosterona foi significativamente menor do que aquela do grupo de 5,0 g/dia de AndroGel® e o grupo de 10,0 g/dia de AndroGel®.

FIGURA 6(d) mostra as concentrações de testosterona livre por grupos de tratamento finais em dia 180. Em geral, as concentrações de testosterona livre exibiu um padrão similar como a testosterona de soro. Os parâmetros farmacocinéticos de 24 horas foram similares àqueles nos dias 30 e 90 naqueles indivíduos que permaneceram nos três grupos aleatorizados originais. Novamente, nos indivíduos titulados para receber 7,5 g/dia de AndroGel®, o grupo não foi homogêneo. A C_{med} de testosterona livre nos pacientes com doses ajustadas acima de 5,0 a 7,5 g/dia permaneceu 29% mais baixa do que aquelas de indivíduos remanescentes no grupo de 5,0 g/dia. A C_{med} de testosterona livre nos pacientes cujas doses foram diminuídas de 10,0 para 7,5 g/dia foi 11% mais alta do que aquelas restantes no grupo de 10,0 g/dia.

FIGURAS 6(e)-(g) mostram as concentrações de testosterona livre nos três grupos de indivíduos durante todo o período de tratamento de 180 dias. Novamente, os níveis de testosterona livre seguiu aquele da testosterona. Os níveis de testosterona livre médios em todos os três grupos estiveram dentro da faixa normal com o grupo de 10,0 g/dia mantendo níveis de testosterona livre mais altos do que ambos os grupos de emplastro de testosterona e os 5,0 g/dia.

Tabela 9: Parâmetros Farmacocinéticos de Testosterona Livre por Tratamento Final (Média $\pm$ SD).

Doses recebidas durante o inicial $\Rightarrow$ Fases de Tratamento Estendidas					
	5,0 g/dia Gel T	5,0 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia gel T	10,0 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia gel T	10,0 $\Rightarrow$ g/dia gel T	Emplastro T
Dia 0	N = 53	N = 20	N = 20	N = 58	N = 76
C_{med} (ng/dL)	4,52 $\pm$ 3,35	4,27 $\pm$ 3,45	4,64 $\pm$ 3,10	4,20 $\pm$ 3,33	4,82 $\pm$ 3,64
C_{max} (ng/dL)	5,98 $\pm$ 4,25	6,06 $\pm$ 5,05	6,91 $\pm$ 4,66	5,84 $\pm$ 4,36	6,57 $\pm$ 4,90
T_{max}^* (h)	4,0 (0,0-24,5)	2,0 (0,0-24,0)	13,5 (0,0-24,2)	2,1 (0,0-24,1)	3,8 (0,0-24,0)
C_{min} (ng/dL)	3,23 $\pm$ 2,74	3,10 $\pm$ 2,62	3,14 $\pm$ 2,14	3,12 $\pm$ 2,68	3,56 $\pm$ 2,88
T_{min}^* (h)	8,0 (0,0-24,2)	9,9 (0,0-16,0)	4,0 (0,0-23,3)	8,0 (0,0-24,0)	7,9 (0,0-24,0)
Índice Fluc (relação)	0,604 $\pm$ 0,342	0,674 $\pm$ 0,512	0,756 $\pm$ 0,597	0,634 $\pm$ 0,420	0,614 $\pm$ 0,362
Dia 1	N = 53	N = 20	N = 19	N = 57	N = 74
C_{med} (ng/dL)	7,50 $\pm$ 4,83	6,80 $\pm$ 4,82	9,94 $\pm$ 5,04	8,93 $\pm$ 6,09	N = 9,04 $\pm$ 4,81
C_{max} (ng/dL)	10,86 $\pm$ 7,45	10,10 $\pm$ 7,79	15,36 $\pm$ 7,31	13,20 $\pm$ 8,61	12,02 $\pm$ 6,14
T_{max}^* (h)	16,0 (0,0-25,3)	13,9 (0,0-24,3)	15,7 (2,0-24,0)	23,5 (1,8-24,3)	12,0 (1,8-24,0)
C_{min} (ng/dL)	4,30 $\pm$ 3,33	3,69 $\pm$ 3,24	3,88 $\pm$ 2,73	4,40 $\pm$ 3,94	4,67 $\pm$ 3,52
T_{min}^* (h)	0,0 (0,0-24,1)	1,8 (0,0-24,0)	0,0 (0,0-24,2)	0,0 (0,0-23,9)	0,0 (0,0-24,0)
Dia 30	N = 47	N = 19	N = 19	N = 55	N = 70
C_{med} (ng/dL)	11,12 $\pm$ 6,22	7,81 $\pm$ 3,94	16,18 $\pm$ 8,18	13,37 $\pm$ 7,13	8,12 $\pm$ 4,15
C_{max} (ng/dL)	16,93 $\pm$ 10,47	11,62 $\pm$ 6,34	25,14 $\pm$ 10,80	19,36 $\pm$ 9,75	11,48 $\pm$ 5,78
T_{max}^* (h)	8,0 (0,0-27,8)	8,0 (0,0-26,3)	8,0 (0,0-24,3)	8,0 (0,0-24,3)	8,0 (0,0-24,0)
C_{min} (ng/dL)	6,99 $\pm$ 3,82	4,78 $\pm$ 3,10	9,99 $\pm$ 7,19	8,25 $\pm$ 5,22	4,31 $\pm$ 3,20
T_{min}^* (h)	4,0 (0,0-24,1)	3,5 (0,0-24,1)	11,4 (0,0-24,1)	7,8 (0,0-25,8)	2,0 (0,0-24,8)
Índice Fluc (relação)	0,853 $\pm$ 0,331	0,872 $\pm$ 0,510	1,051 $\pm$ 0,449	0,861 $\pm$ 0,412	0,929 $\pm$ 0,311
Relação de Acúmulo (relação)	1,635 $\pm$ 0,820	1,479 $\pm$ 0,925	2,065 $\pm$ 1,523	1,953 $\pm$ 1,626	0,980 $\pm$ 0,387

Tabela 9 - continuação

Doses recebidas durante o inicial $\Rightarrow$ Fases de Tratamento Estendidas					
	5,0 g/dia Gel T	5,0 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia gel T	10,0 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia gel T	10,0 $\Rightarrow$ g/dia gel T	Emplastro T
Dia 90	N = 45	N = 20	N = 18	N = 55	N = 64
C _{med} (ng/dL)	12,12 $\pm$ 7,78	8,06 $\pm$ 3,78	17,65 $\pm$ 8,62	13,11 $\pm$ 5,97	8,50 $\pm$ 5,04
C _{max} (ng/dL)	18,75 $\pm$ 12,90	10,76 $\pm$ 4,48	25,29 $\pm$ 12,42	18,61 $\pm$ 8,20	12,04 $\pm$ 6,81
T _{max} [*] (h)	4,0 (0,0-24,0)	9,7 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-25,2)	11,6 (0,0-25-0)
C _{min} (ng/dL)	7,65 $\pm$ 4,74	4,75 $\pm$ 2,86	10,56 $\pm$ 6,07	8,40 $\pm$ 4,57	4,38 $\pm$ 3,70
T _{min} [*] (h)	8,0 (0,0-24,0)	1,9 (0,0-24,0)	5,9 (0,0-24,1)	4,0 (0,0-24,8)	2,0 (0,0-24,1)
Índice Fluc (relação)	0,913 $\pm$ 0,492	0,815 $\pm$ 0,292	0,870 $\pm$ 0,401	0,812 $\pm$ 0,335	0,968 $\pm$ 0,402
Relação de Acúmulo (relação)	1,755 $\pm$ 0,983	1,916 $\pm$ 1,816	1,843 $\pm$ 0,742	2,075 $\pm$ 1,866	1,054 $\pm$ 0,498
Dia 180	N = 44	N = 18	N = 19	N = 48	N = 14
C _{med} (ng/dL)	11,01 $\pm$ 5,24	7,80 $\pm$ 4,63	14,14 $\pm$ 7,73	12,77 $\pm$ 5,70	7,25 $\pm$ 4,90
C _{max} (ng/dL)	16,21 $\pm$ 7,32	11,36 $\pm$ 6,36	22,56 $\pm$ 12,62	18,58 $\pm$ 9,31	10,17 $\pm$ 5,90
T _{max} [*] (h)	7,9 (0,0-24,0)	2,0 (0,0-23,4)	7,8 90,0-24,0)	8,0 90,0-24,0)	11,1 (0,0-24,0)
C _{min} (ng/dL)	7,18 $\pm$ 3,96	5,32 $\pm$ 4,06	9,54 $\pm$ 4,45	8,23 $\pm$ 4,01	3,90 $\pm$ 4,20
T _{min} [*] (h)	9,9 ((0,0-24,2)	7,9 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-23,2)	11,8 (0,0-27,4)	2,5 (0,0-25,7)
Índice Fluc (relação)	0,897 $\pm$ 0,502	0,838 $\pm$ 0,378	0,950 $\pm$ 0,501	0,815 $\pm$ 0,397	0,967 $\pm$ 0,370
Relação de Acúmulo (relação)	1,712 $\pm$ 1,071	NA	NA	2,134 $\pm$ 1,989	1,001 $\pm$ 0,580

^{*} Mediano (Faixa)

c. Concentrações de DHT de Soro

- 5 DHT de soro foi avaliado por RIA após o tratamento com per-mananato de potássio da amostra seguido por extração. Os métodos e reagentes do ensaio de DHT foram fornecidos por DSL (Webster, TX). As reatividades cruzadas do anti-soro empregadas no RIA para DHT foram de 6,5%

para 3- β -androstano-
diol, 1,2% para 3- α -androstano-
diol, 0,4% para glucuro-
nida de 3- α -androstano-
diol, e 0,4% para testosterona (após extração e tra-
tamento com permanganato de potássio), e menos do que 0,01% para ou-
tros esteróides testados. Esta baixa reatividade cruzada contra a testostero-
na foi também confirmada reforçando-se o soro livre de esteróide com 3,5
5 nmol/L (1.000 pg/dL) de testosterona e apreendendo-se as amostras através
do ensaio de DHT. Os resultados ainda em pico de 35 nmol/L de testostero-
na foram avaliados como menos do que 0,1 nmol/L de DHT. O LLQ de DHT
de soro no ensaio foi de 0,43 nmol/L. A precisão média (recuperação) do
ensaio de DHT determinado pelo pico de soro livre de esteróide com quan-
tidades variantes de DHT de 0,43 nmol/L a 9 nmol/L foi de 101% e variou de
83 a 114%. Os coeficientes de intra-ensaio e inter-ensaio de variação para
o ensaio de DHT foram 7,8 e 16,6%, respectivamente, para a faixa de ma-
cho adulto normal. A faixa de macho adulto de DHT foi de 30,7-193,2 ng/dL
10 (1,06 a 6,66 nmol/L) como determinado pelo UCLA-Harbor Medical Center.

Como mostrado na Tabela 10, as concentrações de DHT de
soro médias de pré-tratamento foram entre 36 e 42 ng/dL, as quais teve
perto do limite inferior da faixa normal em todos os três grupos de trata-
mento iniciais. Nenhum dos pacientes teve concentrações de DHT acima do
limite superior da faixa normal no dia de pré-tratamento, embora quase a
metade (103 pacientes) tiveram concentrações menores do que o limite infe-
rior.
20

FIGURA 7 mostra que após o tratamento, as diferenças entre as
concentrações de DHT médias com os grupos de tratamento diferentes fo-
ram estatisticamente significantes, com pacientes recebendo AndroGel®
25 tendo uma concentração de DHT média mais alta do que os pacientes em-
pregando o emplastro e mostrando a dependência de dose nas concentra-
ções de DHT de soro médias. Especificamente, após a aplicação de em-
plastro de testosterona, os níveis de DHT de soro médios elevaram para
cerca de 1,3 vezes acima do parâmetro.
30

Em contraste, DHT de soro aumentou para 3,6 e 4,8 vezes aci-
ma do parâmetro após a aplicação de 5,0 g/dia e 10,0 g/dia de AndroGel®,

respectivamente.

Tabela 10: Concentrações de DHT (ng/dL) em Cada dos Dias de Observação Por Tratamento Inicial (Média $\pm$ SD).

	Dia 0	Dia 30	Dia 60	Dia 90	Dia 120	Dia 150	Dia 180
5,0 g/dia Tgel	N= 73 36,0 $\pm$ 19,9	N = 69 117,6 $\pm$ 74,9	N=70 122,4 $\pm$ 99,4	N = 67 130,1 $\pm$ 99,2	N = 65 121,8 $\pm$ 89,2	N =63 144,7 $\pm$ 110,5	N=65 143, $\pm$ 105,9
10,0 g/dia T-gel	N = 78 42,0 $\pm$ 29,4	N = 78 200,4 $\pm$ 127,8	N = 74 222,0 $\pm$ 111,0	N 75 207,7 $\pm$ 187,3 $\pm$ 97,3	N=68 187,3 $\pm$ 97,3	N= 67 189,1 $\pm$ 102,4	N=71 206,1 $\pm$ 105,9
Através do RX	0,6041	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Emplastro T	0,6041	0,001	0,0001	0,0001	0,001	0,001	0,001

5 O aumento em concentrações de DHT é provavelmente atribuídos à concentração e localização de 5 α -reductase na pele. Por exemplo, as grandes quantidades de 5 α -reductase na pele escrotal presumivelmente causa um aumento em concentrações de DHT no emplastro de TESTODERM®. Em contraste, os emplastros ANDRODERM® e TESTODERM TTS® produz poucas mudanças em níveis em níveis de DHT porque a área de superfície do emplastro é pequena e pequena quantidade de 5 α -reductase está localizada em pele não-escrotal. AndroGel® presumivelmente causa um aumento de DHT porque o gel é aplicado em uma área de superfície relativamente grande e desse modo expõe a testosterona a quantidades maiores da enzima.

15 Até esta data, níveis de DHT elevados não foram relatados ter quaisquer efeitos clínicos adversos. Além disso, existe alguma evidência de que níveis de DHT aumentados podem inibir câncer de próstata.

d. Relação de DHT/T

20 O UCLA-Harbor Medical Center relata uma relação de DHT/T de 0,052-0,328 para homens adultos normais. Neste exemplo, as relações mé-

5 dias para todos os três tratamentos estiveram dentro da faixa normal no dia 0. Como mostrado na FIGURA 8 e Tabela 11, existiram aumentos dependentes de concentração e tratamento observados durante o período de 180 dias. Especificamente, os grupos de tratamento com AndroGel® mostraram o aumento maior na relação de DHT/T. Entretanto, as relações médias para todos os grupos de tratamento permaneceram dentro da faixa normal em todos os dias de observação.

Tabela 11: Relação de DHT/T em Cada dos Dias de Observação Por Tratamento Inicial (Média + SD)

	Dia 0	Dia 30	Dia 60	Dia 90	Dia 120	Dia 150	Dia 180
5,0 g/dia Tgel	N=73 0,198 ± 0,137	N = 68 0,230 ± 0,104	N=70 0,256 ± 0,132	N=67 0,248 ± 0,121	N=65 0,266 ± 0,119	N = 62 0,290 ± 0,145	N = 64 0,273 ± 0,160
10,0 g/dia T-gel	N = 78 0,206 ± 0,163	N = 77 0,266 ± 0,124	N = 74 0,313 ± 0,160	N 74 0,300 ± 0,131	N=68 0,308 ± 0,145	N= 67 0,325 ± 0,142	N=71 0,291 ± 0,124
Em-plastro T	N = 76 0,204 ± 0,135	N=73 0,192 ± 0,182	N 68 0,175 ± 0,102	N = 65 0,175 ± 0,092	N = 49 0,186 ± 0,134	N = 46 0,223 ± 0,147	N = 46 0,212 ± 0,160
Através do Raio X	0,7922	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0002

10 e. Andrógeno Total (DHT + T)

O UCLA-Harbor Medical Center tem determinado que a concentração de andrógeno total normal é de 372 a 1,350 ng/dL. Como mostrado na FIGURA 9 e Tabela 12, as concentrações de andrógeno totais de pré-dose médias para todos os três tratamentos foram abaixo do limite inferior da faixa normal no dia 0 de pré-tratamento. As concentrações de andrógeno totais para ambos os grupos com AndroGel® estiveram dentro da faixa normal em todos os dias de observação de tratamento. Em contraste, as concentrações médias para pacientes recebendo o emplastro de testosterona estiveram apenas dentro da faixa normal no dia 60 e 120, porém estiveram abaixo do limite normal inferior nos dias 30, 90, 150, e 180.

Tabela 12: Andrógeno Total (DHT + T) (ng/dL) em Cada dos Dias de Observação Por Tratamento Inicial (Média   SD)

	Dia 0	Dia 30	Dia 60	Dia 90	Dia 120	Dia 150	Dia 180
5,0 g/dia Tgel	N=73 281 � 150	N = 68 617 � 429	N=70 617 � 429	N=67 690 � 431	N=65 574 � 331	N = 62 631 � 384	N = 64 694 � 412
10,0 g/dia T-gel	N = 78 307 � 180	N = 77 974 � 532	N = 74 1052 � 806	N 74 921 � 420	N=68 0827 � 361	N= 67 805 � 383	N=71 944�432
Em-plastro T	N = 76 282 � 159	N=73 369 � 206	N 68 392 � 229	N = 65 330 � 173	N = 49 378 � 250	N = 46 364 � 220	N = 46 355 � 202
Atra-v�s do Raio X	0,7395	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

f. Concentrações de E₂

Níveis de E₂ de soro foram avaliados por um ensaio direto sem extração com reagentes de ICN (Costa Mesa, CA). Os coeficientes de intra-ensaio e inter-ensaio de variação de E₂ foram 6,5 e 7,1% respectivamente. O UCLA-Harbor Medical Center relatou uma concentração de E₂ média variando de 7,1 a 46,1 pg/mL (63 a 169 pmol/L) para faixa de macho adulto normal. LLQ do foi 18 pmol/L. As reatividades cruzadas do anticorpo E₂ foram de 6,9% para estrona, 0,4% para equilenina, e menos do que 0,01% para todos os outros esteróides testados. A precisão do ensaio de E₂ foi estimado reforçando-se o soro livre de esteróide com quantidade crescente de E₂ (18 a 275 pmol/L). A recuperação média de E₂ comparada à quantidade adicionada foi de 99,1% e variou de 95 a 101%.

FIGURA 10 descreve as concentrações de E₂ durante todo o estudo do dia 180. As concentrações de E₂ médias de pré-tratamento para todos os três grupos de tratamento foram de 23-24 pg/mL. Durante o estudo, os níveis de E₂ aumentaram por uma média de 9,2% no emplastro de testosterona durante o período de tratamento, 30,9% no grupo de AndroGel  de 5,0 g/dia, e 45,5% no grupo de AndroGel  de 10,0 g/dia. Todas das concentrações médias diminuíram dentro da faixa normal.

Tabela 13: Concentração de Estradiol (pg/mL) em Cada dos Dias de Observação Por Tratamento Inicial (Média $\pm$ SD)

	Dia 0	Dia 30	Dia 60	Dia 90	Dia 120	Dia 150	Dia 180
5,0 g/dia Tgel	N=73 23,0 $\pm$ 9,2	N = 69 29,2 $\pm$ 11,0	N=68 28,1 $\pm$ 10,0	N=67 31,4 $\pm$ 11,9	N=64 28,8 $\pm$ 9,9	N = 65 30,8 $\pm$ 12,5	N = 65 32,3 $\pm$ 13,8
10,0 g/dia T-gel	N = 78 24,5 $\pm$ 9,5	N = 78 33,7 $\pm$ 11,5	N = 74 36,5 $\pm$ 13,5	N = 75 37,8 $\pm$ 13,8	N=71 34,6 $\pm$ 10,4	N= 66 35,0 $\pm$ 11,1	N=71 36,3 $\pm$ 13,9
Em-plastro T	N = 78 25,5 $\pm$ 8,2	N = 72 25,8 $\pm$	N = 68 24,8 + 8,0	N = 66 24,8 + 9,4	N = 50 25,7 + 9,4	N = 49 27,0 + 9,2	N = 49 26,9 + 9,5
Através do Raio X	0,6259	0,0001	0,0001	0,0001	0,0009	0,0001	0,0006

E₂ é acreditado ser importante para manutenção do osso normal. Em adição, E₂ tem um efeito positivo em perfis de lipídeo de soro.

5 g. Concentrações de SHBG de soro

Níveis de SHBG de soro foram avaliadas com um ensaio fluoroimunométrico ("FIA") obtido de Delfia (Wallac, Gaithersberg, MD). Os coeficientes de intra- e inter-ensaio foram de 5% e 12% respectivamente. LLQ foi de 0,5 nmol/L. O UCLA-Harbor Medical Center determinou que a faixa de macho normal adulto para o ensaio de SHBG é de 0,8 a 46,6 nmol/L.

10

Como mostrado na FIGURA 11 e Tabela 11, os níveis de SHBG de soro foram similares e dentro da faixa de macho adulto normal nos três grupos de tratamento em parâmetro. Nenhum dos grupos de tratamento mostrou alterações maiores destes do parâmetro em quaisquer dos dias de visita de tratamento. Após, os níveis de SHBG de soro de substituição de testosterona mostraram um pequeno decréscimo em todos os três grupos. A maior parte da alteração marcada ocorreu no grupo de 10,0 g/dia de AndroGel®.

15

Tabela 14: Concentração de SHBG (nmol/L) em Cada dos Dias de Observação Por Tratamento Inicial (Média $\pm$ SD)

	Dia 0	Dia 30	Dia 60	Dia 90	Dia 120	Dia 150	Dia 180
5,0 g/dia Tgel	N=73 26,2 $\pm$ 14,9	N = 69 24,9 $\pm$ 14,0	N=69 25,9 $\pm$ 14,4	N=67 25,5 $\pm$ 14,7	N=66 25,2 $\pm$ 14,1	N = 65 24,9 $\pm$ 12,9	N = 65 24,2 $\pm$ 13,6
10,0 g/dia T-gel	N = 78 26,6 $\pm$ 17,8	N = 78 24,8 $\pm$ 14,5	N = 75 25,2 $\pm$ 15,5	N = 75 23,6 $\pm$ 14,7	N = 72 25,5 $\pm$ 16,5	N = 68 23,8 $\pm$ 16,5	N = 71 24,0 $\pm$ 14,5
Em-plastro T	N = 76 30,2 $\pm$ 22,6	N = 72 28,4 $\pm$ 21,3	N = 68 28,2 $\pm$ 23,8	N = 66 28,0 $\pm$ 23,6	N=50 26,7 $\pm$ 16,0	N = 49 26,7 $\pm$ 16,4	N = 49 25,8 $\pm$ 15,1
Através do Raio X	0,3565	0,3434	0,5933	0,3459	0,8578	0,5280	0,7668

h. Gonadotropinas

LH e FSH de soro foram avaliados por ensaios FIA de fase sólida específicos e altamente sensíveis com reagentes fornecidos por Delfia (Wallac, Gaithersburg, MD). O coeficiente de intra-ensaio de variações para ensaios fluoroimunométricos de FSH e LH foram de 4,3 e 5,2%, respectivamente; e as variações de inter-ensaio para LH e FSH foram de 11,0% e 12,0%, respectivamente. Para ambos os ensaios de LH e FSH, o LLQ foi determinado para ser de 0,2 IU/L. Todas as amostras obtidas do mesmo indivíduo foram avaliadas no mesmo ensaio. O UCLA-Harbor Medical Center relata que a faixa de macho normal adulto para LH é de 1,0-8,1 U/L e para FSH é de 1,0-6,9 U/L.

(1) FSH

A tabela 15(a)-(d) mostra as concentrações de FSH durante todo o tratamento de 180 dias dependendo da causa do hipogonadismo: (1) primário, (2) secundário, (3) associado à idade, ou (4) não conhecido.

Como discutido acima, os pacientes com hipogonadismo primário tem um caminho de inibição de regeneração intacto, porém os testes não segregam a testosterona. Como um resultado, níveis de

testosterona de soro crescentes deveriam induzir a um decréscimo nas concentrações de FSH de soro. Neste exemplo, um total de 94 pacientes foram identificados como tendo hipogonadismo primário. Para estes pacientes, as concentrações de FSH médias nos três grupos de tratamento em dia 0 foram de 21-26 mUI/mL, acima do limite inferior da faixa normal. Como mostrado na FIGURA 12(a) e Tabela 15(a), as concentrações de FSH médias diminuíram durante o tratamento em todos os três regimes de tratamento. Entretanto, apenas o grupo de 10,0 g/dia de AndroGel® reduziu as concentrações médias para dentro da faixa normal durante os primeiros 90 dias de tratamento. O tratamento com o grupo de 10,0 g/dia de AndroGel® requereu aproximadamente 120 dias para alcançar o estado constante. A concentração de FSH medi em pacientes aplicando 5,0 g/dia de AndroGel® mostrou um declínio inicial que foi completado por 30 dias e outra fase de diminuição em 120 dias e continuando até o final do tratamento. As concentrações de FSH médias nos pacientes recebendo o emplastro de testosterona apareceram em estado constante estendido após 30 dias porém foram significativamente mais altas do que a faixa normal.

Tabela 15(a): Concentração de FSH (mUI/mL) em Cada dos Dias de Observação Por Grupo de Tratamento Inicial para Pacientes Tendo Hipogonadismo Primário (Média ± SD)

	N	5 g/dia	N	10 g/dia	N	Emplastro T
Dia 0	26	21,6 ± 21,0	33	20,9 ± 15,9	34	25,5 ± 25,5
Dia 30	23	10,6 ± 15,0	34	10,6 ± 14,1	31	21,4 ± 24,6
Dia 60	24	10,8 ± 16,9	32	7,2 ± 12,6	31	21,7 ± 23,4
Dia 90	24	10,4 ± 19,7	31	5,7 ± 10,1	30	19,5 ± 20,0
Dia 120	24	8,1 ± 15,2	28	4,6 ± 10,2	21	25,3 ± 28,4
Dia 150	22	6,7 ± 15,0	29	5,3 ± 11,0	21	18,6 ± 24,0
Dia 180	24	6,2 ± 11,3	28	5,3 ± 11,2	22	24,5 ± 27,4

Os pacientes com hipogonadismo secundário tem um sistema de regeneração negativo de testosterona deficiente. Como mostrado na FIGURA 12(b), de 44 pacientes identificados como tendo hipogonadismo secundário, as concentrações de FSH médias diminuíram durante o trata-

mento, embora o decréscimo durante o tempo não foi estatisticamente significativo para o emplastro de testosterona. Os pacientes no grupo de 5,0 g/dia de AndroGel® mostrou um decréscimo na concentração de FSH média por cerca de 35% durante 30 dias, com nenhum outro decréscimo evidente durante 60 dias. Além dos 90 dias, a concentração de FSH média nos pacientes apareceu em repetição vagarosamente em direção ao valor de pré-tratamento. Durante 30 dias, todos dos grupo de 10,0 g/dia de AndroGel® tiveram concentrações de FSH menores do que o limite inferior.

Tabela 15(b): Concentração de FSH (mUI/mL) em Cada dos Dias de Observação Por Grupo de Tratamento Inicial para Pacientes Tendo Hipogonadismo Secundário (Média $\pm$ SD)

	N	5 g/dia	N	10 g/dia	N	Emplastro T
Dia 0	17	4,2 $\pm$ 6,6	12	2,1 $\pm$ 1,9	15	5,1 $\pm$ 9,0
Dia 30	16	2,8 $\pm$ 5,9	12	0,2 $\pm$ 0,1	14	4,2 $\pm$ 8,2
Dia 60	17	2,8 $\pm$ 6,1	12	0,2 $\pm$ 0,1	13	4,2 $\pm$ 7,4
Dia 90	15	2,9 $\pm$ 5,6	12	0,2 $\pm$ 0,1	14	4,9 $\pm$ 9,0
Dia 120	14	3,0 $\pm$ 6,1	12	0,1 $\pm$ 0,1	12	6,1 $\pm$ 10,7
Dia 150	14	3,5 $\pm$ 7,5	12	0,2 $\pm$ 0,2	11	4,6 $\pm$ 6,5
Dia 180	14	3,7 $\pm$ 8,6	12	0,1 $\pm$ 0,1	12	4,9 $\pm$ 7,4

Vinte e cinco pacientes foram diagnosticados com hipogonadismo associado com a idade. Como mostrado na figura 12 (c), o grupo de 5,0 g/dia de AndroGel® teve uma concentração de FSH de pré-tratamento média acima da faixa normal. A concentração média para este grupo foi dentro da faixa normal no dia 30 e decresceu mais do que 50% nos dias 90 e 180. O decréscimo na concentração média de FSH no grupo de 10,0 g/dia de AndroGel® apresentou uma resposta mais rápida. As concentrações em todos os seis pacientes decresceram para abaixo do limite normal inferior no dia 30 e permaneceram neste durante a duração do estudo. Os seis pacientes que receberam o emplastro de testosterona não exibiram nenhum padrão consistente no nível de FSH médio; entretanto, houve uma tendência geral com relação a níveis de FSH inferiores com tratamento continuado.

Tabela 15(c)

- Concentrações de FSH (mUI/mL) em Cada Um dos Dias de Observação por Grupo de Tratamento Inicial com Relação a Pacientes Tendo Hipogonadismo Relacionado com a Idade (Média $\pm$ SD).

	N	5 g/dia	N	10 g/dia	N	Emplastro T
Dia 0	13	8,0 $\pm$ 9,1	6	5,2 $\pm$ 1,9	6	4,7 $\pm$ 1,7
Dia 30	12	4,6 $\pm$ 7,4	6	0,4 $\pm$ 0,3	6	3,7 $\pm$ 2,0
Dia 60	12	3,9 $\pm$ 6,6	6	0,3 $\pm$ 0,3	4	4,3 $\pm$ 3,3
Dia 90	11	3,8 $\pm$ 7,0	6	0,4 $\pm$ 0,7	4	3,5 $\pm$ 1,9
Dia 120	11	4,2 $\pm$ 8,3	6	0,4 $\pm$ 0,7	4	4,2 $\pm$ 3,3
Dia 150	11	4,3 $\pm$ 8,1	5	0,2 $\pm$ 0,2	4	3,4 $\pm$ 2,7
Dia 180	11	4,0 $\pm$ 7,2	6	0,2 $\pm$ 0,2	4	2,7 $\pm$ 2,1

5 Sessenta e quatro pacientes no estudo sofreram de hipogonadismo não classificado. Como mostrado na FIGURA 12(d), os pacientes apresentaram um decréscimo de concentração FSH comparativamente rápido e marcado em todos os três grupos, com o maior decréscimo sendo no grupo de 10,0 g/dia de AndroGel[®]. O grupo de 10,0 g/dia de AndroGel[®] produziu aproximadamente um decréscimo de 90% na concentração de FSH média no dia 30 e manteve o efeito até dia 180. O grupo de 5,0 g/dia de AndroGel[®] produziu aproximadamente uma gota de 75% em concentração FSH média no dia 30 e permaneceu neste nível durante o restante do tratamento. Os 21 pacientes recebendo o emplastro de testosterona tiveram um

10 decréscimo de 50% na concentração de FSH média no dia 30, uma tendência que continuou até o dia 90 quando a concentração foi aproximadamente um terço do seu valor de pré-tratamento.

15

Tabela 15(d): Concentrações (mUI/mL) de FSH em Cada Um dos Dias de Observação por Grupo de Tratamento Inicial com Relação a Pacientes

Tendo Hipogonadismo de Relação Desconhecida (Média $\pm$ SD)

	N	5g/dia	N	10 g/dia	N	Emplastro T
Dia 0	17	4,0 $\pm$ 1,8	26	4,1 $\pm$ 1,6	21	3,7 $\pm$ 1,4
Dia 30	17	1,1 $\pm$ 1,0	26	0,5 $\pm$ 0,5	21	1,8 $\pm$ 0,8
Dia 60	16	1,1 $\pm$ 1,1	26	0,3 $\pm$ 0,3	18	1,6 $\pm$ 1,0
Dia 90	17	1,1 $\pm$ 1,1	25	0,4 $\pm$ 0,7	18	1,2 $\pm$ 0,9
Dia 120	16	1,2 $\pm$ 1,4	26	0,4 $\pm$ 0,6	12	1,4 $\pm$ 1,0
Dia 150	17	1,4 $\pm$ 1,4	23	0,3 $\pm$ 0,5	13	1,4 $\pm$ 1,2
Dia 180	16	1,0 $\pm$ 0,9	24	0,4 $\pm$ 0,4	11	1,3 $\pm$ 0,9

5 Estes dados mostram que a inibição da realimentação de secreção de FSH funcionou de certa forma em todas as quatro subpopulações. A população hipogonadal primária apresentou uma dependência da dose em ambas as extensão e taxa do declínio em níveis de FSH. A sensibilidade do processo de realimentação pareceu ser reduzida nos grupos secundários e associados com a idade em que somente as mais elevadas doses de testosterona tiveram um impacto significativo e prolongado na secreção de FSH. Em contraste, a trilha de inibição de realimentação nos pacientes no grupo não-classificado foi bastante correspondente mesmo na dose mais baixa de testosterona exógena.

15 (2) LH

A resposta de LH à testosterona foi também examinada separadamente com relação às mesmas quatro subpopulações. As tabelas 16(a)-(d) mostram as concentrações de LH durante o período de tratamento.

20 Como mostrado na Figura 13(a) e Tabela 16(a), as concentrações de LH anteriores ao tratamento foram cerca de 175% do limite superior da faixa normal em pacientes hipogonadais primários. As concentrações de LH médias decresceram durante o tratamento em todos os grupos. Entretanto, somente os grupos de AndroGel® decresceram as concentrações de LH médias o bastante para incluírem-se na faixa normal. Conforme com

FSH, os homens hipogonadais primários recebendo AndroGel® apresentaram dependência de dose em ambas taxa e extensão da resposta de LH.

Tabela 16(a): Concentrações de LH (mUI/mL) em Cada Um dos Dias de Observação por Pacientes Tendo Hipogonadismo Primário

5 (Resumo de Média $\pm$ SD)

	N	5g/dia	N	10 g/dia	N	Emplastro T
Dia 0	26	12,2 $\pm$ 12,1	33	13,9 $\pm$ 14,9	33	13,3 $\pm$ 14,3
Dia 30	23	5,6 $\pm$ 7,6	34	5,9 $\pm$ 8,1	31	10,9 $\pm$ 12,9
Dia 60	24	6,8 $\pm$ 9,0	32	4,8 $\pm$ 10,0	31	10,8 $\pm$ 11,8
Dia 90	24	5,9 $\pm$ 9,5	31	4,2 $\pm$ 11,0	30	10,0 $\pm$ 11,7
Dia 120	24	6,4 $\pm$ 11,9	28	3,8 $\pm$ 10,4	21	11,5 $\pm$ 11,5
Dia 150	22	4,4 $\pm$ 8,5	29	4,0 $\pm$ 11,3	21	7,4 $\pm$ 6,0
Dia 180	24	4,8 $\pm$ 6,8	28	4,0 $\pm$ 11,9	22	11,2 $\pm$ 10,5

Os homens hipogonadais secundários foram menos sensíveis a testosterona exógena. Para os 44 pacientes identificados como tendo hipogonadismo secundário, as concentrações médias de pré-tratamento foram todas dentro da faixa normal de limite inferior. As concentrações de LH médias decresceram durante o tratamento com todos os três regimes como mostrado na Figura 13(b) e Tabela 16(b).

Tabela 16(b): Concentrações de LH (mUI/mL) em Cada Um dos Dias de Observação por Pacientes Tendo Hipogonadismo Secundário

(Resumo de Média $\pm$ SD)

	N	5g/dia	N	10 g/dia	N	Emplastro T
Dia 0	17	1,8 $\pm$ 2,6	12	1,4 $\pm$ 1,8	15	1,6 $\pm$ 3,1
Dia 30	16	1,1 $\pm$ 2,2	12	0,2 $\pm$ 0,2	14	0,4 $\pm$ 0,4
Dia 60	17	1,4 $\pm$ 3,8	12	0,2 $\pm$ 0,2	13	0,6 $\pm$ 0,5
Dia 90	15	1,2 $\pm$ 2,4	12	0,2 $\pm$ 0,2	14	0,7 $\pm$ 1,0
Dia 120	14	1,6 $\pm$ 4,0	12	0,2 $\pm$ 0,2	12	0,8 $\pm$ 0,8
Dia 150	14	1,6 $\pm$ 3,5	12	0,2 $\pm$ 0,2	11	1,2 $\pm$ 2,0
Dia 180	14	1,5 $\pm$ 3,7	12	0,2 $\pm$ 0,2	12	1,4 $\pm$ 2,1

Nenhum dos 25 pacientes sofrendo de hipogonadismo associando com a idade teve concentrações de LH de pré-tratamento fora da faixa normal como mostrado na Figura 13(c) e Tabela 16(c). Os efeitos de tratamento e tempo em geral foram significantes para os pacientes de AndroGel[®] porém não para aqueles pacientes empregando o emplastro de testosterona.

Tabela 16(c): Concentrações de LH (mUI/mL) em Cada Um dos Dias de Observação por Pacientes Tendo Hipogonadismo Relacionado com a Idade (Resumo de Média $\pm$ SD)

	N	5g/dia	N	10 g/dia	N	Emplastro T
Dia 0	13	3,2 $\pm$ 1,1	6	2,4 $\pm$ 1,8	6	2,9 $\pm$ 0,6
Dia 30	12	1,1 $\pm$ 1,0	6	0,1 $\pm$ 0,0	6	1,8 $\pm$ 1,1
Dia 60	12	0,8 $\pm$ 0,7	6	0,2 $\pm$ 0,3	5	3,4 $\pm$ 2,8
Dia 90	11	0,9 $\pm$ 1,2	6	0,1 $\pm$ 0,0	4	2,3 $\pm$ 1,4
Dia 120	11	1,0 $\pm$ 1,4	6	0,1 $\pm$ 0,0	4	2,2 $\pm$ 1,4
Dia 150	11	1,3 $\pm$ 1,5	5	0,1 $\pm$ 0,0	4	1,9 $\pm$ 1,2
Dia 180	11	1,8 $\pm$ 2,1	6	0,1 $\pm$ 0,0	4	1,4 $\pm$ 1,0

Dos 64 pacientes sofrendo de um hipogonadismo não-classificado, nenhum dos pacientes teve uma concentração de LH de pré-tratamento acima do limite superior. Quinze por cento, entretanto, tiveram concentrações de pré-tratamento abaixo do limite normal. Os pacientes não-classificados apresentaram decréscimos de concentração de LH comparativamente rápidos em todos os grupos de tratamento tal como mostrado na Figura 13(d) e Tabela 16(d).

Tabela 16(d): Concentrações de LH (mUI/mL) em Cada Um dos Dias de Observação por Pacientes Tendo Hipogonadismo de Relação

Desconhecida (Resumo de Média $\pm$ SD)

	N	5g/dia	N	10 g/dia	N	Emplastro T
Dia 0	17	1,8 $\pm$ 1,2	26	2,5 $\pm$ 1,5	21	2,5 $\pm$ 1,5
Dia 30	17	0,3 $\pm$ 0,3	26	0,3 $\pm$ 0,3	21	1,3 $\pm$ 1,3
Dia 60	17	0,4 $\pm$ 0,5	26	0,3 $\pm$ 0,3	18	1,2 $\pm$ 1,4
Dia 90	17	0,5 $\pm$ 0,5	26	0,3 $\pm$ 0,4	18	1,0 $\pm$ 1,4
Dia 120	17	0,4 $\pm$ 0,4	26	0,4 $\pm$ 0,5	12	1,2 $\pm$ 1,1
Dia 150	17	0,8 $\pm$ 1,1	23	0,3 $\pm$ 0,4	13	1,1 $\pm$ 1,1
Dia 180	15	0,3 $\pm$ 0,4	25	0,4 $\pm$ 0,4	11	1,5 $\pm$ 1,3

(3) Sumário: LH e FSH

Os pacientes recebendo AndroGel[®] ou o emplastro de testosterona alcançaram "estado estável hormonal" apenas após tratamento de longa duração. Especificamente, dados envolvendo FSH e LH mostraram que estes hormônios não alcançam o estado estável até muitas semanas após o tratamento. Porque as concentrações de testosterona são negativamente inibidas por FSH e LH, os níveis de testosterona não alcançam o estado realmente estável até que estes outros hormônios também alcancem o estado estável. Entretanto, porque estes hormônios regulam apenas testosterona endógena (o que é insignificante em primeiro lugar em homens hipogonadais) em um mecanismo de realimentação intacto (que pode não estar presente dependendo da causa do hipogonadismo), o nível de FSH e /ou LH pode ter pouco efeito nos níveis de testosterona atuais obtidos. O resultado líquido é que os pacientes não alcançam um "estado estável hormonal" quanto a testosterona mesmo que o C_{med} , C_{min} , e C_{max} com relação à testosterona permaneça constante relativa após alguns dias de tratamento.

2. Densidade Mineral Óssea ("BMD") e Marcadores Similares**a. BMD**

A BMD foi avaliada por absorciometria ("DEXA") de raios X de energia dual ("DEXA") empregando-se Hologic QDR 2000 ou 4500 A (Hologic, Waltham, MA) no dias 0 e 180 nas regiões da espinha lombar e quadril esquerdo. A BMD da espinha foi calculada como a média da BMD em L1 a L4. A BMD do quadril esquerdo, que incluiu triângulo de Ward, foi calculada

pela média da BMD das regiões do pescoço, trocânter e inter-trocânter. As varreduras foram analisadas centralmente e processadas em Hologic. As avaliações de BMD foram realizadas em 13 dentre 16 dos centros (206 dentre 227 indivíduos) por causa da falta do equipamento DEXA específico em certos locais.

A Tabela 17 e as Figuras 14(a) - 14(b) mostram que antes do tratamento, a BMD do quadril ou da espinha não foi diferente entre os três grupos de tratamento. Aumentos significantes em BMD ocorreram apenas em indivíduos no grupo de 10,0 g/dia de AndroGel® e aqueles que trocaram dos grupos de 10,0 para 7,5 g/dia de AndroGel®. Os aumentos na BMD foram cerca de 1% no quadril e 2% na espinha durante o período de seis meses. Aumentos médios em BMD de 0,6% e 1% no quadril e espinha foram observados naqueles recebendo 5,0 g/dia de AndroGel® porém nenhum aumento foi observado no grupo de emplastro de testosterona.

15 Tabela 17: Concentrações de BMD no Dia 0 e Dia 180 por Grupo de Tratamento Final (Média $\pm$ SD)

Grupo de Tratamento Final	N	Dia 0	N	Dia 180	N	% de Alteração do Dia 0 ao Dia 180
Quadril						
5,0 g/dia de T-gel	50	1,026 $\pm$ 0,145	41	1,022 $\pm$ 0,145	41	0,7 $\pm$ 2,1
5,0 para 7,5 g/dia de T-gel	16	1,007 $\pm$ 0,233	15	1,011 $\pm$ 0,226	15	1,0 $\pm$ 4,9
10,0 para 7,5 g/dia de T-gel	20	1,002 $\pm$ 0,135	19	1,026 $\pm$ 0,131	19	1,3 $\pm$ 2,4
10,0 g/dia de T-gel	53	0,991 $\pm$ 0,115	44	0,995 $\pm$ 0,130	44	1,1 $\pm$ 1,9
T-emplastro	67	0,982 $\pm$ 0,166	37	0,992 $\pm$ 0,149	37	-0,2 $\pm$ 2,9
Espinha						
5,0 g/dia de T-gel	50	1,066 $\pm$ 0,203	41	1,072 $\pm$ 0,212	41	1,0 $\pm$ 2,9
5,0 para 7,5 g/dia de T-gel	16	1,060 $\pm$ 0,229	15	1,077 $\pm$ 0,217	15	0,4 $\pm$ 5,5

Tabela 17- continuação

Grupo de Tratamento Final	N	Dia 0	N	Dia 180	N	% de Alteração do Dia 0 ao Dia 180
10,0 para 7,5 g/dia de T-gel	19	1,049±0,175	19	1,067±0,175	18	1,4±3,2
10,0 g/dia de T-gel	53	1,037±0,126	44	1,044±0,124	44	2,2±3,1
T-emplastro	67	1,058±0,199	36	1,064±0,205	36	-0,2±3,4

Nota: Dia 0 e Dia 180 são médias aritméticas, enquanto o percentual de alteração é uma média geométrica.

A BMD do quadril e espinha da linha de base e a alteração na BMD no dia 180 não foram significativamente correlacionadas com a concentração de testosterona de soro média no dia 0. As alterações na BMD no quadril ou espinha após a substituição de testosterona não foram significativamente diferentes em indivíduos com hipogonadismo devido a causas primárias, secundárias, de envelhecimento, ou não-classificadas; nem foram diferentes entre indivíduos simples e previamente substituídos com testosterona. A alteração na BMD na espinha foi negativamente correlacionada com os valores de BMD da linha de base, indicando que o maior aumento em BMD ocorreu em indivíduos com a menor BMD inicial. O aumento em BMD no quadril (mas não na espinha) após o tratamento de testosterona foi correlacionado com a alteração nos níveis de testosterona de soro.

b. Marcadores de Atividade Osteoblástica de Osso

Os resultados descritos acima são apoiados por medições de muitos marcadores de urina e soro de formação de osso. Especificamente, as concentrações médias dos marcadores de soro (PTH, SALP, osteocalcina, pró-colágeno do tipo I) geralmente aumentam durante o tratamento em todos os grupos de tratamento. Além disso, as relações dos dois marcadores de urina de formação de osso (relação N-telopeptídeo/creatinina e relação cálcio/creatinina) sugerem um decréscimo em reabsorção de osso.

(1) PTH (Hormônio de Paratiróide ou Calciotrópico)

O PTH intacto de soro foi medido por dois kits de ensaio imunoradiométrico de sítio ("IRMA") de Nichol's Institute (San Juan Capistrano,

CA). O LLC para o ensaio de PTH foi de 12,5 ng/L. Os coeficientes intra- e inter-ensaios de variação foram 6,9 e 9,6%, respectivamente. O UCLA-Harbor Medical Center relatou previamente que a faixa adulta masculina normal de PTH é de 6,8 a 66,4 ng/L.

- 5 A tabela 18 fornece as concentrações de PTH sobre o estudo dos 180 dias. A Figura 15 mostra que os níveis de PTH de soro médios foram dentro da faixa masculina normal em todos os grupos de tratamento na linha de base. Aumentos estatisticamente significantes em PTH de soro foram observados em todos os indivíduos como um grupo no dia 90 sem diferenças de intergrupos. Estes aumentos em PTH de soro foram mantidos no
- 10 dia 180 em todos os três grupos.

Tabela 18: Concentrações de PTH em Cada Um dos Dias de Observação por Grupo de Tratamento Final (Média $\pm$ SD).

	N	5 g/dia de T-gel	N	5 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia de T-gel	N	10 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia de T-gel	N	10 g/dia de T-gel	N	T-em-plastro
Dia 0	53	16,31 $\pm$ 8,81	20	17,70 $\pm$ 9,66	20	18,02 $\pm$ 8,18	58	14,99 $\pm$ 6,11	75	15,60 $\pm$ 6,57
Dia 30	49	17,91 $\pm$ 10,36	20	18,33 $\pm$ 8,02	20	17,45 $\pm$ 5,67	58	18,04 $\pm$ 8,95	72	18,33 $\pm$ 10,92
Dia 90	47	21,32 $\pm$ 11,47	20	21,25 $\pm$ 10,96	19	17,10 $\pm$ 6,04	54	20,01 $\pm$ 9,77	66	21,45 $\pm$ 13,71
Dia 120	46	21,19 $\pm$ 11,42	19	21,42 $\pm$ 13,20	20	19,62 $\pm$ 9,96	50	22,93 $\pm$ 12,57	46	21,07 $\pm$ 11,44
Dia 180	46	22,85 $\pm$ 12,89	19	21,34 $\pm$ 11,08	19	21,02 $\pm$ 10,66	51	25,57 $\pm$ 15,59	46	25,45 $\pm$ 15,64

(2) SALP

- 15 O SALP foi quantificado pelo IRMA empregando-se reagentes fornecidos por Hybritech (San Diego, CA). O LLQ para o ensaio de SALP foi de 3,8 μ g/L; e os coeficientes de precisão intra- e inter-ensaios foram 2,9 e 6,5%, respectivamente. O UCLA-Harbor Medical Center relatou que a concentração masculina normal adulta de SALP varia de 2,4 a 16,6 μ g/L.

- 20 As concentrações de SALP de pré-tratamento estavam dentro da faixa normal. A Figura 16 e a Tabela 19 mostram que os níveis de SALP

aumentaram com o tratamento de testosterona nos primeiros 90 dias e alcançaram diferença estatística no grupo de emplastro de testosterona. Por conseguinte o SALP de soro estabilizou em todos os grupos de tratamento.

Tabela 19: Concentrações de SALP em Cada Um dos Dias de Observação por Grupo de Tratamento Final (Média $\pm$ SD)

	N	5 g/dia de T-gel	N	5 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia de T-gel	N	10 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia de T-gel	N	10 g/dia de T-gel	N	T-em-plastro
Dia 0	53	9,96 $\pm$ 5,61	20	12,36 $\pm$ 4,62	20	10,48 $\pm$ 3,68	58	9,80 $\pm$ 3,57	76	10,44 $\pm$ 3,77
Dia 30	49	10,20 $\pm$ 6,77	20	11,38 $\pm$ 4,09	20	11,83 $\pm$ 4,32	58	9,93 $\pm$ 3,88	71	10,86 $\pm$ 3,75
Dia 90	47	11,64 $\pm$ 7,98	20	11,97 $\pm$ 5,03	20	10,97 $\pm$ 3,18	55	9,56 $\pm$ 3,12	65	11,99 $\pm$ 9,36
Dia 120	46	11,71 $\pm$ 7,85	19	12,12 $\pm$ 5,25	20	11,61 $\pm$ 2,58	48	9,63 $\pm$ 3,58	45	11,63 $\pm$ 4,72
Dia 180	45	11,12 $\pm$ 7,58	19	11,67 $\pm$ 5,35	19	11,22 $\pm$ 3,44	51	9,19 $\pm$ 2,42	46	11,47 $\pm$ 3,77

(3) Osteocalcina

A osteocalcina de soro foi avaliada por um IRMA de Immutopics (San Clemente, CA). O LLQ foi de 0,45 μ g/L. Os coeficientes intra- e inter-ensaios foram 5,6 e 4,4%, respectivamente. O UCLA-Harbor Medical Center relata que a faixa adulta masculina normal para o ensaio de osteocalcina varia de 2,9 a 12,7 μ g/L.

Como mostrado na Figura 17 e Tabela 20, os níveis de osteocalcina de soro médios da linha de base foram dentro da faixa normal em todos os grupos de tratamento. Durante os primeiros 90 dias de tratamento, a osteocalcina de soro média aumentou com a substituição de testosterona em todos os indivíduos de um grupo sem diferenças significantes entre os grupos. Com tratamento continuado a osteocalcina de soro ou estabilizou ou apresentou um decréscimo no dia 180.

Tabela 20: Concentrações de Osteocalcina em Cada Um dos Dias de Observação por Grupo de Tratamento Final (Média $\pm$ SD).

	N	5 g/dia de T- gel	N	5 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia de T- gel	N	10 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia de T-gel	N	10 g/dia de T-gel	N	T-em- plastro
Dia 0	53	4,62 $\pm$ 1,55	20	5,01 $\pm$ 7,03	20	4,30 $\pm$ 1,28	58	4,58 $\pm$ 1,92	76	4,53 $\pm$ 1,54
Dia 30	49	4,63 $\pm$ 1,65	20	5,35 $\pm$ 2,06	20	4,48 $\pm$ 1,72	58	4,91 $\pm$ 2,08	72	5,17 $\pm$ 1,61
Dia 90	47	4,91 $\pm$ 2,15	20	5,29 $\pm$ 1,87	19	4,76 $\pm$ 1,50	55	4,83 $\pm$ 2,13	66	5,18 $\pm$ 1,53
Dia 120	46	4,95 $\pm$ 1,97	18	4,97 $\pm$ 1,60	20	4,71 $\pm$ 1,39	49	4,61 $\pm$ 2,01	47	4,98 $\pm$ 1,87
Dia 180	45	4,79 $\pm$ 1,82	19	4,89 $\pm$ 1,54	19	4,47 $\pm$ 1,49	51	3,76 $\pm$ 1,60	46	5,15 $\pm$ 2,18

(4) Pró-colágeno do Tipo I

O pró-colágeno do tipo I de soro foi avaliado empregando-se um *kit* de RIA de Incstar Corp (Stillwater, MN). O LLQ do ensaio de pró-colágeno foi de 5 $\mu\text{g/L}$, e as precisões intra- e inter-ensaios foram de 6,6 e 3,6%, respectivamente. O UCLA-Harbor Medical Center relata que a concentração masculina de adulto normal de pró-colágeno do tipo I varia de 56 a 310 $\mu\text{g/L}$.

A Figura 18 e a Tabela 21 mostram que o pró-colágeno de soro geralmente seguiu o mesmo padrão que a osteocalcina de soro. Na linha de base os níveis médios foram similares e dentro da faixa normal em todos os grupos de tratamento. Com tratamento transdérmico, o pró-colágeno de soro aumentou significativamente em todos os indivíduos em relação a um grupo sem diferenças de grupos de tratamento. O aumento no pró-colágeno foi mais elevado no dia 30 e em seguida estabilizou até o dia 120. No dia 180, os níveis de pró-colágeno de soro retornaram aos níveis da linha de base.

Tabela 21: Concentrações de Pró-colágeno em Cada Um dos Dias de Observação por Grupo de Tratamento Final (Média $\pm$ SD)

	N	5 g/dia de T-gel	N	5 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia de T-gel	N	10 $\Rightarrow$ 7,5 g/dia de T-gel	N	10 g/dia de T-gel	N	T-em-plastro
Dia 0	53	115,94 $\pm$ 43,68	20	109,27 $\pm$ 32,70	20	120,93 $\pm$ 28,16	58	125,33 $\pm$ 57,57	76	122,08 $\pm$ 51,74
Dia 30	49	141,09 $\pm$ 64,02	20	141,41 $\pm$ 77,35	20	147,25 $\pm$ 49,85	58	149,37 $\pm$ 60,61	71	139,26 $\pm$ 59,12
Dia 90	47	137,68 $\pm$ 68,51	20	129,02 $\pm$ 60,20	29	144,60 $\pm$ 58,20	55	135,59 $\pm$ 51,54	66	130,87 $\pm$ 49,91
Dia 120	46	140,07 $\pm$ 81,48	19	133,61 $\pm$ 54,09	20	139,00 $\pm$ 64,96	50	128,48 $\pm$ 45,56	46	130,39 $\pm$ 42,22
Dia 180	45	119,78 $\pm$ 49,02	19	108,78 $\pm$ 35,29	19	123,51 $\pm$ 39,30	51	108,52 $\pm$ 38,98	45	120,74 $\pm$ 56,10

c. Marcadores de Renovação Óssea de Urina: Relações N-telopeptídeo/Cr e Ca/Cr.

5 A creatinina e o cálcio de urina foram estimados empregando-se procedimentos de química clínica padrão em um auto-analisador operado pelo UCLA-Harbor Pathology Laboratory. Os procedimentos foram executados empregando-se o sistema analisador de química automatizado COBAS MIRA fabricado por Roche Diagnostics Systems. A sensibilidade do ensaio com relação à creatinina foi de 8,9 mg/dL e o LLQ foi 8,9 mg/dL. De acordo com o UCLA-Harbor Medical Center, os níveis de creatinina em homens adultos normais variam de 2,1 mM a 45,1 mM. A sensibilidade do ensaio com relação ao cálcio foi de 0,7 mg/dL e o LLQ foi 0,7 mg/dL. A faixa normal para o cálcio de urina é 0,21 mM a 7,91 mM.

15 N-telopeptídeos foram avaliados por um ensaio de imunossorvente ligado a enzima ("ELISA") de Ostex (Seattle, WA). O LLQ para o ensaio de N-telopeptídeo foi de 5 nM de equivalente de colágeno de osso ("BCE"). O intra- e inter-ensaio tiveram uma precisão de 4,6 e 8,9%, respectivamente. A faixa normal para o ensaio de N-telopeptídeo foi de 48 a 2529 nM de BCE. Amostras contendo níveis de marcador de osso de soro/urina baixos ou elevados foram retestadas após o ajustamento do volume da

amostra ou diluição para assegurar que todas as amostras seriam testadas dentro da exatidão e precisão aceitáveis.

A faixa masculina adulta normal para a relação N-telopeptídeo/Cr é de 13 a 119 nM de BCE/nM de Cr. Tal como mostrado na Figura 19 e Tabela 22, as relações N-telopeptídeo/Cr urinário foram similares em todos os três grupos de tratamento na linha de base mas decresceram significativamente no grupo de 10,0 g/dia de AndroGel® mas não no grupo de 5,0 g/dia de AndroGel® ou emplastro de testosterona durante os primeiros 90 dias de tratamento. O decréscimo foi mantido de modo que a relação N-telopeptídeo/Cr urinário permaneceu mais baixa do que a linha de base em 10g/dia de AndroGel® e naqueles indivíduos ajustados para 7,5 g/dia provenientes do grupo de 10g/dia no dia 180.

Tabela 22: Relação N-telopeptídeo/Cr em Cada Um dos Dias de Observação por Grupo de Tratamento Inicial (Média ± SD)

Grupo de Tratamento Inicial	N	5,0 g/dia de T-gel	N	10,0 g/dia de T-gel	N	T-Emplastro	Valor de p através dos grupos
Dia 0	71	90,3±170,3	75	98,0±128,2	75	78,5±82,5	0,6986
Dia 30	65	74,6±79,3	73	58,4±66,4	66	91,6±183,6	0,3273
Dia 90	62	70,4±92,6	73	55,2±49,1	63	75,0±113,5	0,5348
Dia 120	35	78,8±88,2	36	46,6±36,4	21	71,2±108,8	0,2866
Dia 180	64	68,2±81,1	70	46,9±43,1	47	49,4±40,8	0,2285

A faixa normal para a relação Ca/Cr é de 0,022 a 0,745 mM/mM. A Figura 20 não mostra nenhuma diferença significativa em relações Ca/Cr urinário da linha de base nos três grupos. Com a terapia de substituição de testosterona transdérmica, as relações Ca/Cr urinário não apresentaram um decréscimo significativo em qualquer grupo de tratamento no dia 90. Com continuada substituição de testosterona até o dia 180, Ca/Cr urinário apresentou variação marcada sem alterações significantes em quaisquer grupos de tratamento.

Tabela 23: Relação Ca/Cr em Cada Um dos Dias de Observação por Grupo de Tratamento Inicial (Média $\pm$ SD)

Grupo de Tratamento Inicial	N	5,0 g/dia de T-gel	N	10,0 g/dia de T-gel	N	T-Emplastro	Valor de p através dos grupos
Dia 0	71	0,150 $\pm$ 0,113	75	0,174 $\pm$ 0,222	75	0,158 $\pm$ 0,137	0,6925
Dia 30	65	0,153 $\pm$ 0,182	73	0,128 $\pm$ 0,104	66	0,152 $\pm$ 0,098	0,3384
Dia 90	63	0,136 $\pm$ 0,122	73	0,113 $\pm$ 0,075	63	0,146 $\pm$ 0,099	0,2531
Dia 120	36	0,108 $\pm$ 0,073	36	0,117 $\pm$ 0,090	21	0,220 $\pm$ 0,194	0,0518
Dia 180	64	0,114 $\pm$ 0,088	70	0,144 $\pm$ 0,113	47	0,173 $\pm$ 0,108	0,0398

Interessantemente, a alteração na relação Ca/Cr de linha de base no dia 90 foi inversamente relacionada às relações Ca/Cr de linha de base. Similarmente, a alteração na relação N-telopeptídeo/Cr da urina foi também inversamente proporcional à relação N-telopeptídeo/Cr de linha de base ($r = 0,80$, $p = 0,0001$). Assim, indivíduos com os mais elevados marcadores de reabsorção de osso na linha de base apresentaram os maiores decréscimos destes marcadores durante a substituição de testosterona transdérmica. Os decréscimos nos marcadores de reabsorção de osso urinários foram mais proeminentes em indivíduos que tinham valores de linha de base mais elevados, sugerindo que indivíduos hipogonadais com a mais severa doença de osso metabólica responderam mais à terapia de substituição de testosterona.

15 d. Cálcio de Soro

O cálcio de soro não apresentou nenhuma significativa diferença intergrupos na linha de base, nem alterações significantes após a substituição de testosterona. Os níveis de cálcio de soro apresentaram alterações insignificantes durante a substituição de testosterona.

20 3. Libido, Desempenho Sexual e Humor

A função sexual e o humor foram avaliadas por questionários que os pacientes responderam diariamente durante sete dias consecutivos antes das visitas clínicas no dia 0 e nos dias 30, 60, 90, 120, 150, e 180 dias durante a aplicação de gel e emplastro. Os indivíduos registraram se eles

tiveram fantasias sexuais, antecipação de sexo, flerte, interação sexual (por exemplo, parâmetros de motivação sexual) e orgasmo, ereção, masturbação, ejaculação, relações sexuais (por exemplo, parâmetros de desempenho sexual) em cada um dos sete dias. O valor foi registrado como 0 (nenhuma) ou 1 (alguma) para análises e o número de dias que os indivíduos anotaram um parâmetro foram somados durante o período de sete dias. A média dos quatro parâmetros de motivação sexual foi considerada como o escore de motivação sexual e a dos cinco parâmetros de motivação sexual como o escore médio de motivação sexual (0 a 7). Os indivíduos também avaliaram seus níveis de desejo sexual, prazer sexual, e satisfação de ereção empregando uma escala do tipo Likert de sete pontos (0 a 7) e a porcentagem de ereção completa de 0 a 100%. Os indivíduos avaliaram seu humor empregando um escore de 0 a 7. Os parâmetros avaliados incluíram respostas de humor positivo: alerta, amistosa, cheio de energia, sensações de bem/bom e respostas de humor negativo: zangado, irritável, triste, cansado, nervoso. Semanalmente escores médios foram calculados. Os detalhes deste questionário foram descritos previamente e estão totalmente incorporados por referência. Veja Wang e outros, *Testosterone Replacement Therapy Improves Mood in Hypogonadal Men - A Clinical Research Center Study*, 81 J. CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM 3578-3583 (1996).

a. Libido

Como mostrado na FIGURA 21(a), na linha de base, a motivação sexual foi a mesma em todos os grupos de tratamento. Após o tratamento de testosterona transdérmico, a motivação sexual em geral apresentou significativa melhora. A alteração no escore resumo de linha de base, entretanto, não foi diferente entre os três grupos de tratamento.

A libido foi avaliada a partir de respostas em uma escala linear de: (1) desejo sexual em geral, (2) prazer de atividade sexual sem um parceiro, e (3) prazer de atividade sexual com um parceiro. Como mostrado na FIGURA 21(b) e Tabela 24, quanto a um grupo, o desejo sexual em geral aumentou após o tratamento de testosterona transdérmico sem diferença intergrupos. O prazer sexual com e sem um parceiro (FIGURA 21(c) e Ta-

belas 25 e 26) também aumentou com relação a um grupo.

Similarmente o escore de desempenho sexual melhorou significativamente em todos os indivíduos de um grupo. A melhora no desempenho sexual a partir dos valores de linha de base não foi diferente entre preparações transdérmicas.

5

Tabela 24: Desejo Sexual em Geral Alterações do Dia 0 ao Dia 180 por Grupo de Tratamento Inicial (Média $\pm$ SD)

Grupo de Tratamento Inicial	N	Dia 0	N	Dia 180	N	Alteração do Dia 0 ao Dia 180	Valor de p no Grupo
5,0 g/dia de T-gel	69	2,1 $\pm$ 1,6	63	3,5 $\pm$ 1,6	60	1,4 $\pm$ 1,9	0,0001
10,0 g/dia de T-gel	77	2,0 $\pm$ 1,4	68	3,6 $\pm$ 1,6	67	1,5 $\pm$ 1,9	0,0001
T-Emplastro	72	2,0 $\pm$ 1,6	47	3,1 $\pm$ 1,9	45	1,6 $\pm$ 2,1	0,0001
Valor de p Através dos Grupos		0,8955		0,2247		0,8579	

Tabela 25: Nível de Prazer Sexual Sem um Parceiro Alterações do Dia 0 ao Dia 180 por Grupo de Tratamento Inicial (Média $\pm$ SD)

Grupo de Tratamento Inicial	N	Dia 0	N	Dia 180	N	Alteração do Dia 0 ao Dia 180	Valor de p no Grupo
5,0 g/dia de T-gel	60	1,5 $\pm$ 1,9	51	1,9 $\pm$ 1,9	44	0,8 $\pm$ 1,4	0,0051
10,0 g/dia de T-gel	63	1,2 $\pm$ 1,4	53	2,2 $\pm$ 1,9	48	1,1 $\pm$ 1,6	0,0001
T-Emplastro	66	1,4 $\pm$ 1,8	44	2,2 $\pm$ 2,3	40	1,0 $\pm$ 1,9	0,0026
Valor de p Através dos Grupos		0,6506		0,7461		0,6126	

10

Tabela 26: Nível de Prazer Sexual Com um Parceiro Alterações do Dia 0 ao Dia 180 por Grupo de Tratamento Inicial (Média $\pm$ SD)

Grupo de Tratamento Inicial	N	Dia 0	N	Dia 180	N	Alteração do Dia 0 ao Dia 180	Valor de p no Grupo
5,0 g/dia de T-gel	64	2,1 $\pm$ 2,1	55	2,6 $\pm$ 2,2	48	0,4 $\pm$ 2,2	0,0148
10,0 g/dia de T-gel	66	1,8 $\pm$ 1,7	58	3,0 $\pm$ 2,2	52	1,0 $\pm$ 2,3	0,0053
T-Emplastro	61	1,5 $\pm$ 1,7	40	2,2 $\pm$ 2,4	35	0,7 $\pm$ 2,3	0,1170
Valor de p Através dos Grupos		0,2914		0,1738		0,3911	

b. Desempenho Sexual

A FIGURA 22(a) mostra que embora todos os grupos de tratamento tivessem a mesma relação de desempenho sexual de linha de base, a relação melhorou com o tratamento de testosterona transdérmico em todos os grupos. Além disso, com relação a um grupo, a auto-avaliação dos indivíduos da satisfação de ereção (FIGURA 22(b) e Tabela 27) e da porcentagem de ereção completa (FIGURA 22(c) e Tabela 28) também aumentou com a substituição de testosterona sem diferenças significantes entre os grupos.

A melhora na função sexual não foi relacionada à dose ou ao método de liberação de testosterona. Nem foi a melhora relacionada aos níveis de testosterona de soro obtidos pelas várias preparações de testosterona. Os dados sugerem que uma vez que um percentual mínimo (nível de testosterona de soro provavelmente no limite normal inferior) é obtido, a normalização da função sexual ocorre. O aumento dos níveis de testosterona de soro superiores para o limite normal superior também não melhora a motivação ou desempenho sexual.

Tabela 27: Satisfação com a Duração da Ereção Alteração do Dia 0 ao Dia 180 por Grupo de Tratamento Inicial (Média $\pm$ SD)

Grupo de Tratamento Inicial	N	Dia 0	N	Dia 180	N	Alteração do Dia 0 ao Dia 180	Valor de p no Grupo
5,0 g/dia de T-gel	55	2,5 $\pm$ 2,1	57	4,3 $\pm$ 1,8	44	1,9 $\pm$ 2,0	1
10,0 g/dia de T-gel	64	2,9 $\pm$ 1,9	58	4,5 $\pm$ 1,7	53	1,5 $\pm$ 2,0	0,000
T-Emplastro	45	3,4 $\pm$ 2,1	34	4,5 $\pm$ 2,0	20	1,3 $\pm$ 2,1	0,0524
Valor de p Através dos Grupos		0,1117		0,7093		0,5090	

Tabela 28: Porcentagem de Ereção Completa Alteração do Dia 0 ao Dia 180 por Grupo de Tratamento Inicial (Média $\pm$ SD)

Grupo de Tratamento Inicial	N	Dia 0	N	Dia 180	N	Alteração do Dia 0 ao Dia 180	Valor de p no Grupo
5,0 g/dia de T-gel	53	53,1 $\pm$ 24,1	57	67,4 $\pm$ 22,5	43	18,7 $\pm$ 22,1	0,0001
10,0 g/dia de T-gel	62	59,6 $\pm$ 22,1	59	72,0 $\pm$ 20,2	52	10,4 $\pm$ 23,4	0,0001
T-Emplastro	47	56,5 $\pm$ 24,7	33	66,7 $\pm$ 26,7	19	12,7 $\pm$ 20,3	0,0064
Valor de p Através dos Grupos		0,3360		0,4360		0,1947	

c. Humor

As respostas resumo de humor positivo e negativo à terapia de substituição de testosterona são mostradas nas Figuras 23(a) e 23(b). Todos os três grupos de tratamento tiveram escores similares na linha de base e todos os indivíduos de um grupo apresentaram melhora no humor positivo. Similarmente, os escores resumo de humor negativo foram similares nos três grupos na linha de base e com relação a um grupo as respostas às aplicações de testosterona transdérmicas apresentaram significantes decréscimos sem apresentarem diferenças entre os grupos. Especificamente, parâmetros de humor positivo, tais como a sensação de bem estar e nível de energia, melhoraram e parâmetros de humor negativo, tais como tristeza e irritabilidade, decresceram. A melhora no humor foi observada no dia 30 e foi mantida com tratamento continuado. A melhora nos parâmetros de humor não foi dependente da magnitude de aumento dos níveis de testosterona de soro. Sempre que a testosterona de soro aumentou dentro da faixa normal baixa, a melhora máxima nos parâmetros de humor ocorreu. Dessa forma, a correspondência em função sexual e humor em homens hipogonadais em resposta à terapia de testosterona parece ser dependente do alcance de um percentual mínimo de testosterona de soro na faixa normal baixa.

4. Resistência Muscular

A resistência muscular foi avaliada nos dias 0, 90, e 180. A técnica de um máximo repetitivo ("1-RM") foi empregada para medir a massa

muscular em exercícios de pressão no banco e pressão de perna sentado. Os grupos de músculos testados incluíram aqueles nos quadris, pernas, ombros, braços, e tórax. A técnica 1-RM avaliou a capacidade de geração de força máxima dos músculos empregados para realizar o teste. Após um período de caminhada e esforço de 5 a 10 minutos, o teste começou com um peso que acredita-se provavelmente representar a resistência máxima do paciente. O teste foi repetido empregando-se incrementos de cerca de 0,90 a 4,54 kg (2 a 10 libras) até que o paciente fosse incapaz de levantar peso adicional de modo aceitável. A resistência muscular foi avaliada em 167 dentre os 227 pacientes. Quatro dentre 16 centros não participaram do teste de resistência muscular por causa da falta do equipamento requerido.

As respostas do teste de resistência muscular através dos testes de pressão de braço/tórax e perna são mostradas nas FIGURA 24(a) e 24(b) e Tabela 29. Não existem diferenças estatísticas significantes na resistência muscular de braço/tórax ou perna entre os três grupos na linha de base. Em geral, a resistência muscular melhorou igualmente nos braços e pernas em todos os três grupos de tratamento sem diferenças intergrupos em ambos os dias 90 e 180. Os resultados mostraram uma melhora na resistência muscular nos dias 90 e 180, mais nas pernas do que nos braços, a qual não foi diferente através dos grupos de tratamento nem nos diferentes dias de avaliação. O ajustamento da dose no dia 90 não afetou significativamente as respostas de resistência muscular às preparações de testosterona.

Tabela 29: Resistência Muscular Níveis dos Dias 0, 90, e 180 e Alteração (lbs.) do Dia 0 ao Dia 90 e do Dia 0 ao Dia 180
por Grupo de Tratamento Final

Grupo de Tratamento Final	Dia de Estudo	Pressão de Pernas Sentado		Braço/Tórax (Pressão no Banco)	
		N	Média ± SD Kg (lbs.)	N	Média ± SD (lbs.)
5,0 g/dia de T-gel	<u>0</u>	37	161,8±77,1 (356,8±170,0)	37	50,1±17,0 (100,5±37,4)
	<u>90</u>	30	179,8± 88,1 (396,4±194,3)	31	45,9±13,9 (101,2±30,7)
	<u>0-90</u>	30	11,7±22,3 (25,8±49,2)	31	1,8± 4,5 (4,0±10,0)
	<u>180</u>	31	178,4±89,2 (393,4±196,6)	31	45,2±14,2 (99,7±31,4)
	<u>0-180</u>	31	9,0±28,3 (19,9±62,40)	31	0,6±5,8 (1,3±13,0)
7,5 g/dia de T-gel (proveniente de 5,0 g/dia)	<u>0</u>	16	137,3±93,67 (302,8±206,5)	16	46,6±22,2 (102,8±48,9)
	<u>90</u>	15	136±88,0 (299,8±193,9)	15	49,7±21,6 (109,5±47,6)
	<u>0-90</u>	15	7,7±40,1 (17,0±88,4)	15	2,2±9,7 (5,0±21,3)
	<u>180</u>	14	136,3±92,1 (300,6±203,0)	14	49,2±22,4 (108,5±49,3)
	<u>0-180</u>	14	-0,04±50,0 (-0,1±110,2)	14	2,5±13,8 (5,6±30,4)
7,5 g/dia de T-gel (proveniente de 10,0 g/dia)	<u>0</u>	14	164,8±78,8 (363,4±173,8)	14	55,9±29,8 (123,3±54,7)
	<u>90</u>	14	182,2±80,1 (401,6±176,6)	14	61,0±26,1 (134,6±57,5)

Grupo de Tratamento Final	<u>Dia de Estudo</u>	Pressão de Pernas Sentado		Braço/Tórax (Pressão no Banco)	
	<u>0-90</u>	14	17,3±19,5 (38,2±42,9)	14	5,1±4,8 (11,3±10,5)
	<u>180</u>	12	185,9±81,7 (409,9±180,2)	14	60,0±27,9(132,3±61,5)
	<u>0-180</u>	12	15,4±30,5 (33,9±67,3)	14	4,0±8,5(9,0±18,7)

Tabela 29: Resistência Muscular Níveis dos Dias 0, 90, e 180 e Alteração (lbs.) do Dia 0 ao Dia 90 e do Dia 0 ao Dia 180
por Grupo de Tratamento Final (continuação)

Grupo de Tratamento Final	Dia de Estudo	Pressão de Pernas Sentado		Braço/Tórax (Pressão no Banco)	
10,0 g/dia de T-gel	<u>0</u>	45	156,9±84,8 (345,9±186,9)	43	52,0±25,0 (114,7±55,1)
	<u>90</u>	43	169,9±88,4 (373,5±194,8)	41	54,3±24,6 (119,8±54,2)
	<u>0-90</u>	43	12,5±20,5 (27,6±45,1)	41	2,0±5,8 (4,6±12,8)
	<u>180</u>	36	165,3±85,8 (364,4±189,1)	34	50,8±20,6 (112,0±45,5)
	<u>0-180</u>	36	14,6±32,8 (32,2±72,3)	34	0,8±6,7 (1,9±14,8)
T-Emplastro	<u>0</u>	55	140,8±77,0 (310,4±169,7)	54	45,0±19,6 (99,2±43,1)
	<u>90</u>	46	156,4±83,4 (344,9±183,9)	46	48,2±20,0 (106,2±44,0)
	<u>0-90</u>	46	11,5±16,8 (25,4±37,0)	46	1,5±5,4 (3,2±12,0)
	<u>180</u>	36	147,3±90,3 (324,8±199,0)	35	47,5±20,3 (104,8±44,8)
	<u>0-180</u>	36	6,9±24,8 (15,2±54,7)	35	1,0±7,1 (2,3±15,7)

5. Composição Corporal

A composição corporal foi avaliada por DEXA com série Hologic 2000 ou 4500A nos dias 0, 90, e 180. Estas avaliações foram feitas em 168 dentre 227 indivíduos porque o equipamento Hologic DEXA não ficou disponível em 3 dentre 16 centros de estudo. Todas as medições de composição corporal foram centralmente analisadas e processadas por Hologic (Waltham, MA).

Na linha de base, não existiram diferenças significantes em massa corporal total ("TBM"), massa magra corporal total ("TLN"), porcentagem de gordura ("PFT"), e massa de gordura corporal total ("TFT") nos três grupos de tratamento. Tal como mostrado nas Figuras 25(a) e Tabela 30, todos os grupos de tratamento incorreram em aumento global na TBM. O aumento na TBM foi principalmente devido aos aumentos em TLN. A Figura 25(b) e Tabela 30 mostram que depois de 90 dias de substituição de testosterona o aumento em TLN foi significativamente maior no grupo de 10,0 g/dia de AndroGel[®] do que nos outros dois grupos. No dia 180, os aumentos em TLN foram também realçados ou mantidos em todos os grupos tratados com AndroGel[®], bem como no grupo de emplastro de testosterona.

As Figuras 25(c) e (d) mostram que a TFT e o PFT diminuíram em todos os grupos de tratamento com AndroGel[®] transdérmico. Em 90 dias de tratamento, a TFT foi significativamente reduzida nos grupos de 5,0 g/dia e 10,0 g/dia de AndroGel[®], mas não foi alterada no grupo de emplastro de testosterona. Este decréscimo foi mantido no dia 180. Correspondentemente, no 90 e 180, o decréscimo em PFT permaneceu significativamente menor em todos os grupos tratados com AndroGel[®] mas não reduziu significativamente no grupo de emplastro de testosterona.

O aumento em TLN e o decréscimo em TFT associados com terapia de substituição de testosterona apresentaram significantes correlações com o nível de testosterona de soro atingido pelo emplastro de testosterona e as diferentes doses de AndroGel[®]. O gel de testosterona administrado a 10,0 g/dia aumentou a massa magra mais do que o emplastro de testosterona e os grupos de 5,0 g/dia de AndroGel[®]. As alterações foram

visíveis no dia 90 após o tratamento e foram mantidas ou realçadas no dia 180. Tais alterações na composição corporal foram significantes ainda que os indivíduos fossem retirados da terapia de testosterona anterior durante seis semanas. O decréscimo em TFT e PFT foi também relacionado à testosterona de soro obtida e foi diferente através dos grupos de tratamento. O grupo de emplastro de testosterona não apresentou um decréscimo em PFT ou TFT após 180 dias de tratamento. O tratamento com AndroGel® (5,0 a 10,0 g/dia) durante 90 dias reduziu o PFT e a TFT. Este decréscimo foi mantido nos grupos de 5,0 e 7,5 g/dia em 180 dias mas foram também diminuídos com tratamento continuado com a dose mais elevada do AndroGel®.

Tabela 30: Alteração Média nos Parâmetros de Composição Corporal (DEXA) a Partir da Linha de Base ao Dia 90 e da Linha de Base ao Dia 180 por Grupos de Tratamento Final

Grupo de Tratamento Final	Alteração Média do Dia 0 ao Dia 90				
	N	TFT(g)	TLN(g)	TBM(g)	PTF
5,0 g/dia de T-gel	43	-782±2105	1218±2114	447±1971	-1,0±2,2
7,5g/dia (proveniente de 5g/dia)	12	-1342±3212	1562±3321	241±3545	-1,0±3,1
7,5g/dia (proveniente de 10g/dia)	16	-1183±1323	3359±2425	2176±2213	-2,0±1,5
10,0 g/dia de T-gel	45	-999±1849	2517±2042	1519±2320	-1,7±1,8
T-Emplastro	52	11±1769	1205±1913	1222±2290	-0,4±1,6
Grupo de Tratamento Final	Alteração Média do Dia 0 ao Dia 180				
	N	TFT(g)	TLN(g)	TBM(g)	PTF
5,0 g/dia de T-gel	38	-972±3191	1670±2469	725±2357	-1,3±3,1
7,5g/dia (proveniente de 5g/dia)	13	-1467±3851	2761±3513	1303±3202	-1,5±3,9
7,5g/dia (proveniente de 10g/dia)	16	-1333±1954	3503±1726	2167±1997	-2,2±1,7
10,0 g/dia de T-gel	42	-2293±2509	3048±2284	771±3141	-2,9±2,1
T-Emplastro	34	293±2695	997±2224	1294±2764	-0,3±2,2

6. Perfil de lipídeo e química do sangue.

Os níveis de colesterol LDL, HDL e total do soro na linha de base não foram significativamente diferentes em todos os grupos de tratamento. Com a substituição de testosterona transdérmica, não existiram efeitos de tratamento em geral nem diferenças intergrupos em concentrações de soro de colesterol LDL, HDL e total (Figura 5(d)) e triglicerídeos (dados não-mostrados). Houve uma alteração significativa das concentrações de colesterol total do soro quanto a um grupo no tempo ($p = 0,0001$), as concentrações nos dias 30, 90, e 180 foram significativamente menores do que no dia 0.

Aproximadamente 70 a 95% dos indivíduos não tiveram nenhuma alteração significativa em seus perfis de lipídeo de soro durante a terapia de substituição de testosterona. Os níveis de colesterol total que foram inicialmente elevados foram diminuídos dentro da faixa normal (de cada laboratório do centro) no dia 180 em 17,2, 20,4, e 12,2% de indivíduos com emplastro de testosterona, 5g/dia de AndroGel® e 10g/dia de AndroGel®, respectivamente. Os níveis de colesterol HDL (inicialmente normais) foram reduzidos para baixo da faixa normal (de cada laboratório do centro) em 9,8, 4,0, 9,1, e 12,5% de indivíduos no dia 180 nos grupos de emplastro de testosterona, 5,0, 7,5, e 10g/dia de AndroGel®, respectivamente. Não houve nenhuma alteração clinicamente significativa em testes de função renal ou do fígado em qualquer grupo de tratamento.

7. Irritações da Pele

Avaliações de irritação da pele foram realizadas em cada visita clínica empregando-se a seguinte escala: 0 = nenhum eritema; 1 = eritema mínimo; 2 = eritema moderado com bordas nitidamente definidas; 3 = edema de eritema intenso; e 4 = eritema intenso com edema e empolamento/erosão.

A tolerabilidade da aplicação diária de AndroGel® nas dosagens testadas foi muito melhor do que com o emplastro de testosterona realçado por permeação. Irritação de pele mínima (eritema) no local da aplicação foi observada em três pacientes no grupo de 5,0 g/dia de AndroGel® (5,7%) e

outros três no grupo de 10,0 g/dia de AndroGel® (5,3%). Irritação de pele variando em intensidade da mínima a grave (eritema suave ao edema intenso com bolhas) ocorreu em 65,8% de pacientes no grupo do emplastro. Por causa da irritação da pele com o emplastro de testosterona, 16 indivíduos descontinuaram o estudo; 14 destes tiveram reações de pele moderadas a graves nos locais da medicação. Nenhum paciente que recebeu AndroGel® descontinuou o estudo por causa das reações de pele adversas. O sistema aberto e a concentração mais baixa de álcool na formulação de AndroGel® reduziram acentuadamente a irritação da pele resultando em melhor tolerabilidade e taxa de continuação na terapia de substituição de testosterona.

Além do mais, com base na diferença no peso dos frascos de AndroGel® administrados e devolvidos, a complacência média foi 93,1% e 96,0% para os grupos de 5,0 g/dia e 10g/dia de AndroGel® durante os dias 1 a 90, respectivamente. A complacência permaneceu acima de 93% para os três grupos de AndroGel® durante os dias 91 a 180. Em contraste, com base na contagem dos emplastos devolvidos pelos indivíduos, a complacência do emplastro de testosterona foi 65% durante os dias 1 a 90 e 74% durante os dias 91 a 180. A complacência mais baixa no grupo de emplastro de testosterona foi principalmente devido às reações da pele a partir dos registros dos indivíduos.

Tabela 31: Incidência de Eventos Adversos Associados com a Pele: Dia 1 ao Dia 180 em Pacientes que Permaneceram no Tratamento Inicial

	5,0 g/dia de T-gel N = 53	10,0 g/dia de T-gel N = 57	T-Emplastro N = 73
Total	16 (30,2%)	18 (31,6%)	50 (68,5%)
Reação do Local de Aplicação	3 (5,7%)	3 (5,3%)	48 (65,8%)
Acne	1 (1,9%)	7 (12,3%)	3 (4,1%)
Erupção	4 (7,5%)	4 (7,0%)	2 (2,7%)
Distúrbio da Pele	2 (3,8%)	1 (1,8%)	1 (1,4%)
Secura da Pele	2 (3,8)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Suor	0 (0,0%)	2 (3,5%)	0 (0,0%)

Continuação

	5,0 g/dia de T-gel N = 53	10,0 g/dia de T-gel N = 57	T-Emplastro N = 73
Reação Não-Avaliável	2 (3,6%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)
Cisto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,7%)

Exemplo 2: Dispositivos e Formas de Dosagem de Liberação de Gel

A presente invenção é também direcionada para um método para aplicação e embalagem do gel. Em uma certa modalidade, a invenção

5 compreende uma bomba de controle manual capaz de liberar cerca de 2,5 g de gel de testosterona em cada atuação. Em outra modalidade, o gel é embalado em pacotes de lâmina fina de metal compreendendo um revestimento de polietileno. Cada pacote contém cerca de 2,5 g de gel de testosterona. O paciente simplesmente rasga o pacote ao longo de uma borda per-

10 furada para remover o gel. Entretanto, porque o miristato de isopropila liga-se ao revestimento de polietileno, miristato de isopropila adicional é adicionado ao gel a fim de obter-se um gel farmacologicamente eficaz quando empregando-se esta modalidade de liberação. Especificamente, quando aplicando o gel por meio do pacote de lâmina fina de metal, cerca de mais de

15 41% de miristato de isopropila é empregado na composição de gel (isto é, cerca de 0,705 g ao invés de 0,5 g na Tabela 5), para compensar este fenômeno.

A composição pode também ser aplicada a partir de um recipiente de multidosagem (por exemplo, com uma bomba manual) tendo um pacote

20 de lâmina fina de metal maior da composição dentro do recipiente. Tais pacotes maiores também compreendem um revestimento de polietileno tal como acima referido.

Ambas as modalidades permitem um paciente liberar quantidades de gel precisas mas incrementais (por exemplo, cada uma 2,5 g, 5,0g,

25 7,5 g, etc.) para o corpo. Estes mecanismos de liberação dessa forma permitem o gel ser administrado em forma de dose unitária dependendo das características e necessidades particulares do paciente.

Ainda que a invenção tenha sido descrita com relação a exemplos e modalidades específicas, deve ser apreciado que outras modalidades utilizando o conceito da presente invenção são possíveis sem afastar-se do escopo da invenção. A presente invenção é definida pelos elementos reivindicados, e quaisquer e todas as modificações, variações, ou equivalentes

5 que se incluem no espírito e escopo reais dos princípios básicos.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparo de um pacote de dose de lâmina contendo gel de testosterona, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

5 - fornecer um pacote de lâmina compreendendo um revestimento de polietileno

 - fornecer um gel de testosterona transdérmico compreendendo (p/p):

- 10 • 1,0% de testosterona,
 • 0,9% de carbopol 980,
 • 0,7% de miristato de isopropila,
 • 67% de etanol,
 • qs para 100% de água.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
15 fato de que o pacote de dose de lâmina é um pacote de dose de lâmina de dose unitária.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o pacote de dose de lâmina contém 2,5 g, 5,0 g, 7,5 g de gel.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
20 fato de que o pacote de dose de lâmina é um recipiente de múltiplas doses.

5. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o recipiente de múltiplas doses é uma bomba de controle manual.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo
25 fato de que o recipiente permite a liberação de doses incrementais de gel, por exemplo, 2,5 g, 5,0g, 7,5 g, etc.

7. Pacote de dose de lâmina, caracterizado pelo fato de que compreende um revestimento de polietileno contendo um gel de testosterona transdérmico compreendendo (p/p):

- 30 • 1,0% de testosterona,
 • 0,9% de carbopol 980,
 • 0,7% de miristato de isopropila,

- 67% de etanol,
- qs para 100% de água.

8. Pacote de dose de lâmina de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o pacote de dose de lâmina é um pacote de dose de lâmina de dose unitária.

9. Pacote de dose de lâmina de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o pacote de dose de lâmina contém 2,5 g, 5,0 g, 7,5 g de gel.

10. Pacote de dose de lâmina de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o pacote de dose de lâmina é um recipiente de múltiplas doses.

11. Pacote de dose de lâmina de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o recipiente de múltiplas doses é uma bomba de controle manual.

12. Pacote de dose de lâmina de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o recipiente permite a liberação de doses incrementais de gel, por exemplo, 2,5 g, 5,0g, 7,5 g, etc.

13. Pacote de dose de lâmina de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 12, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento de hipogonadismo.

1/27

FIG. 1

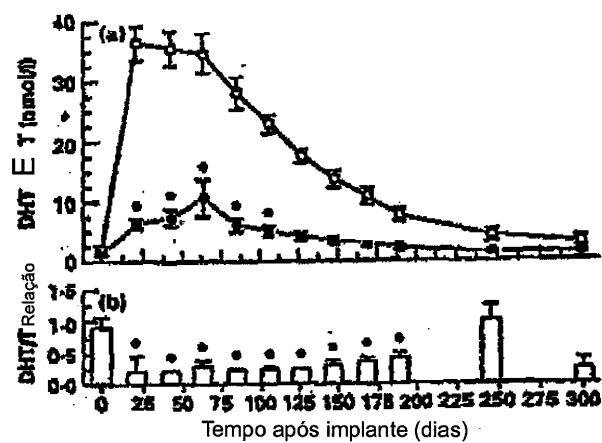
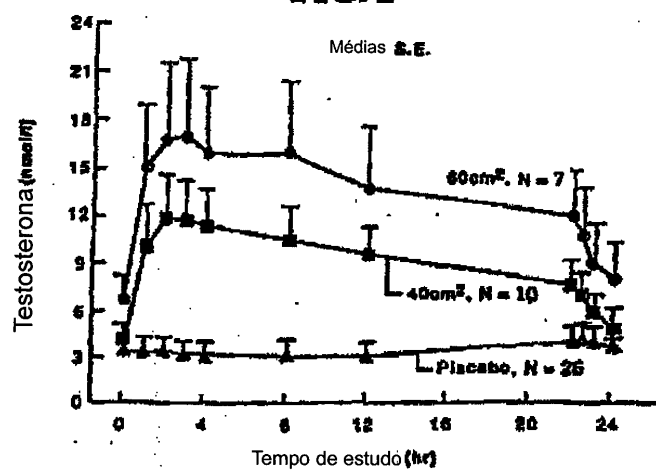


FIG. 2



2/27

FIG. 3

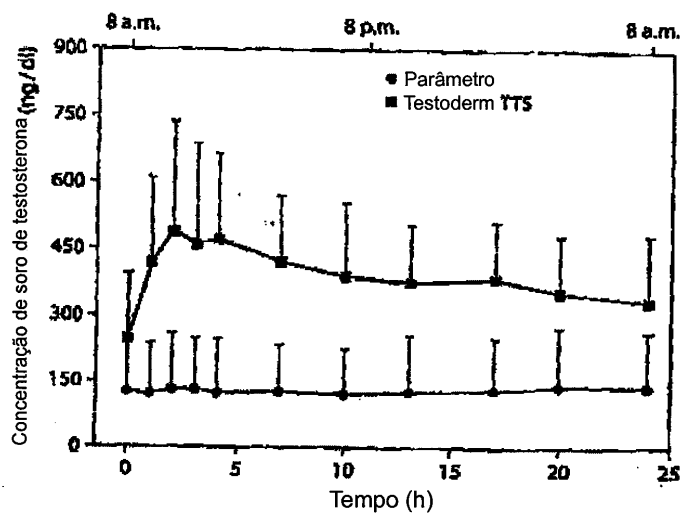
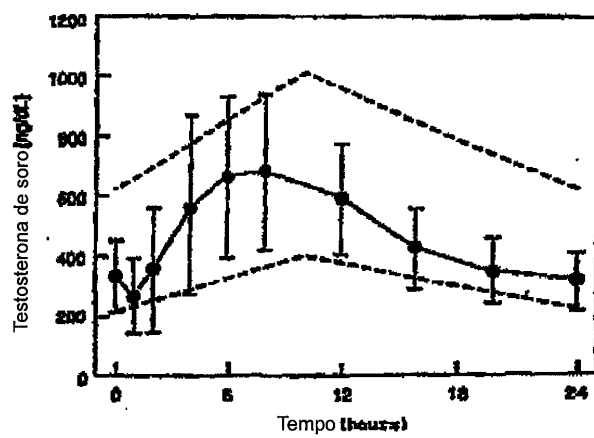


FIG. 4



3/27

FIG. 5(a)

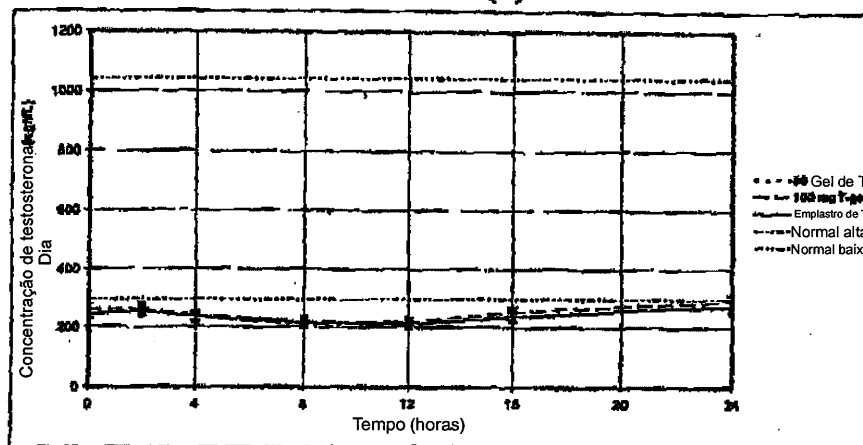
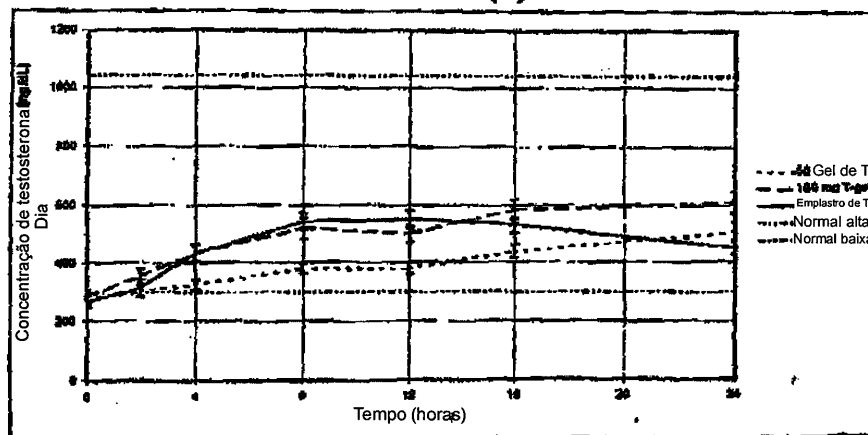


FIG. 5(b)



4/27

FIG. 5(c)

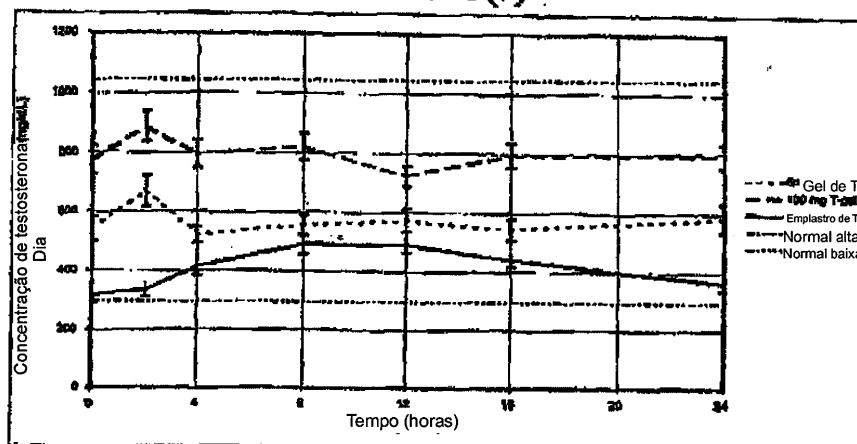
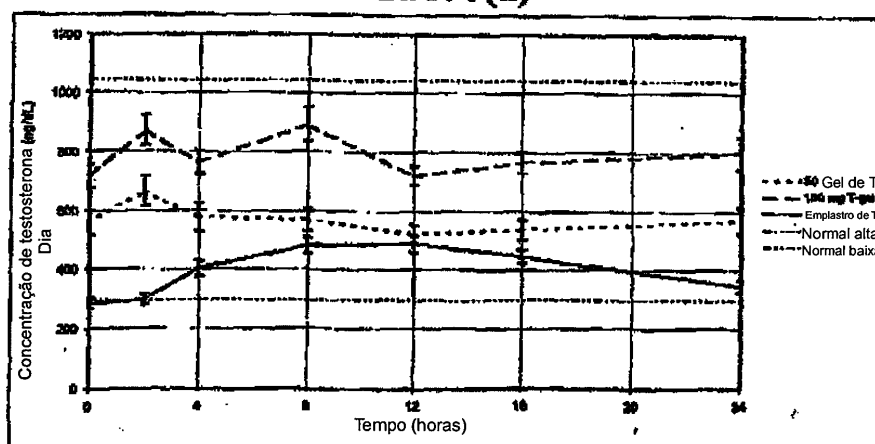


FIG. 5(d)



5/27

FIG. 5(e)

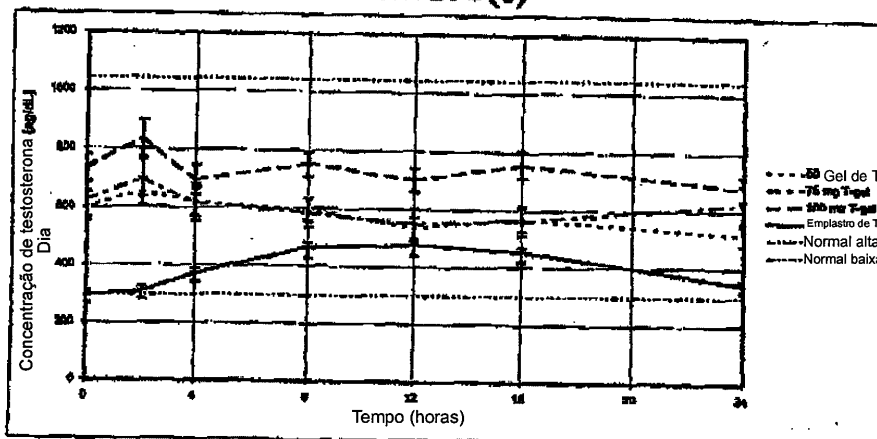
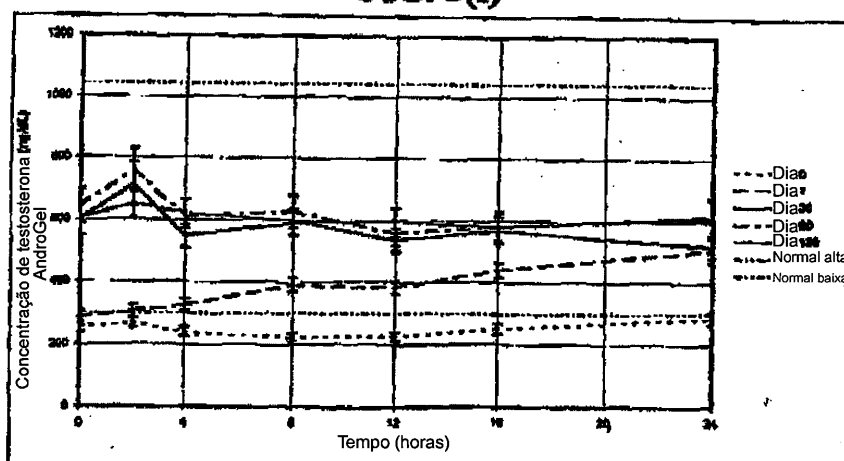


FIG. 5(f)



7/27

FIG. 6(a)

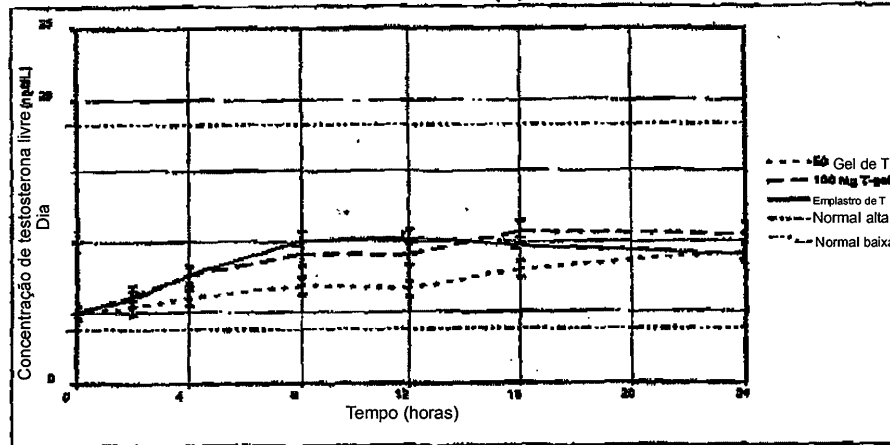
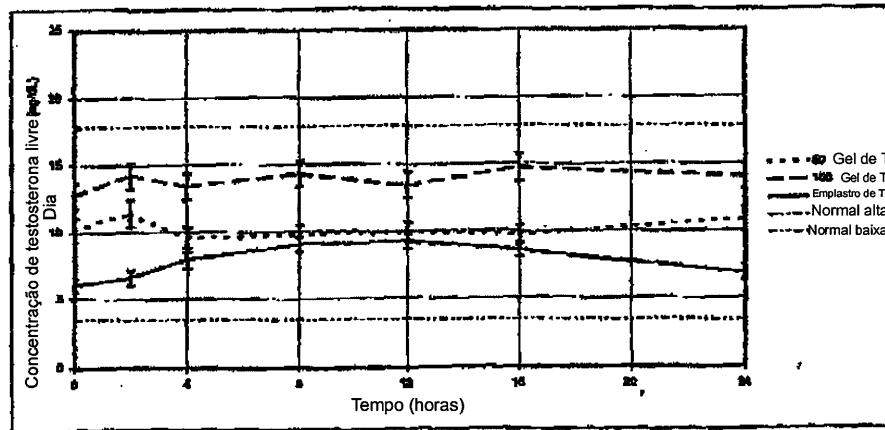


FIG. 6(b)



8/27

FIG. 6(c)

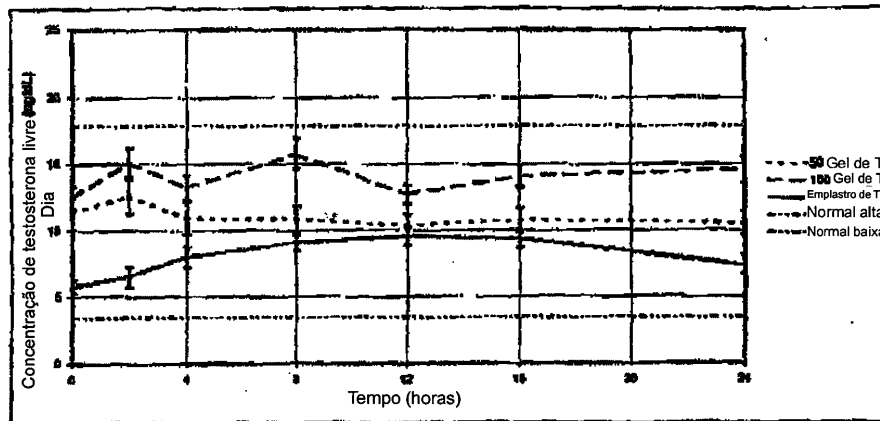
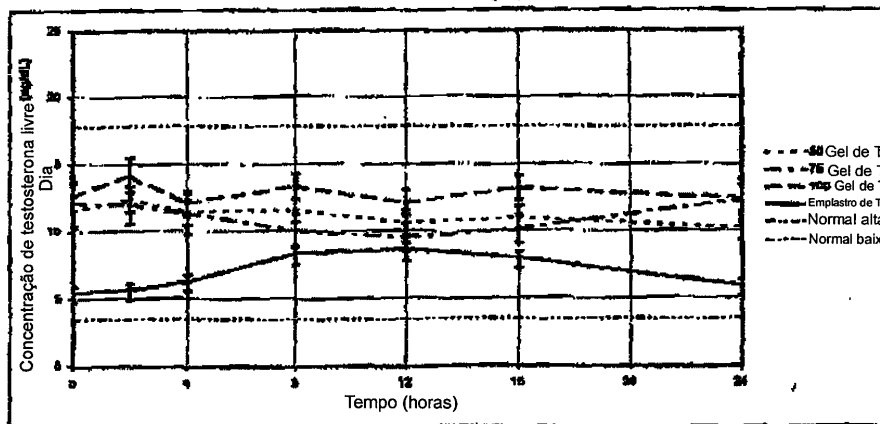


FIG. 6(d)



9/27

FIG. 6(e)

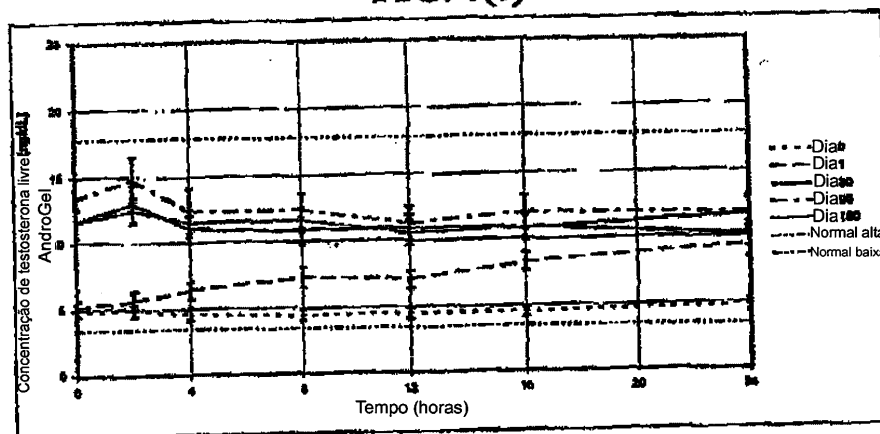
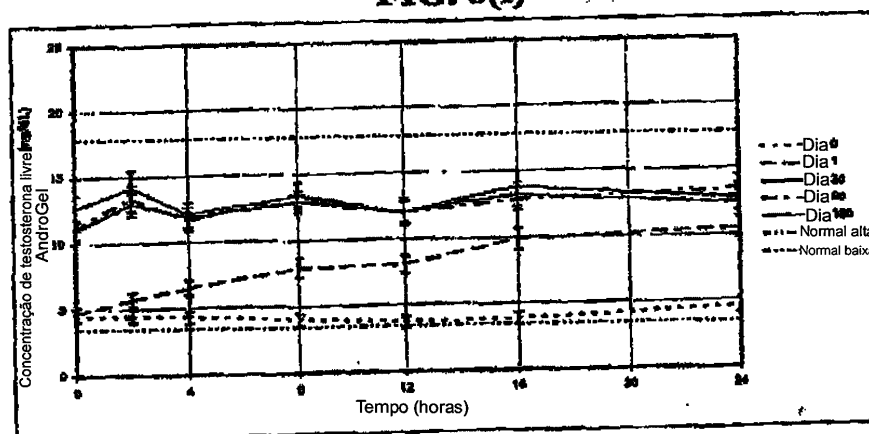


FIG. 6(f)



10/27

FIG. 6(g)

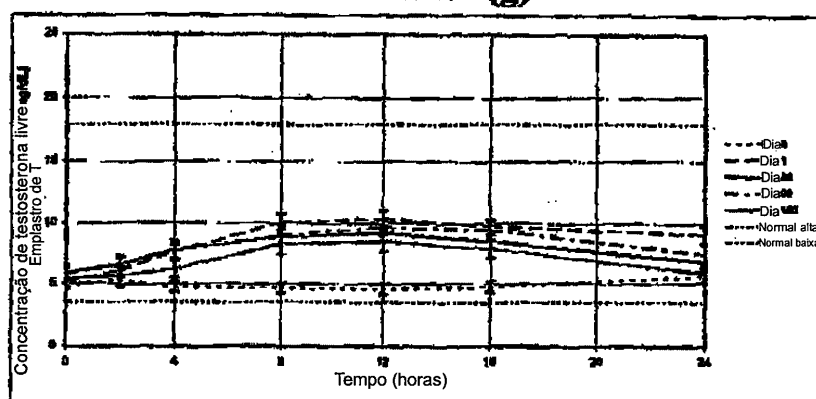
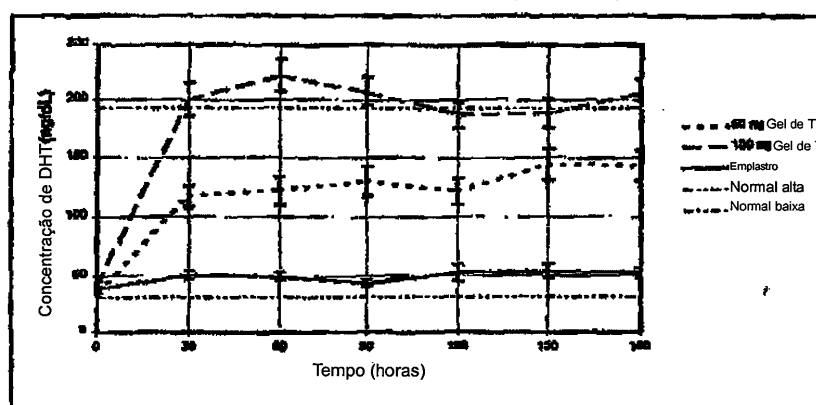


FIG. 7



11/27

FIG. 8

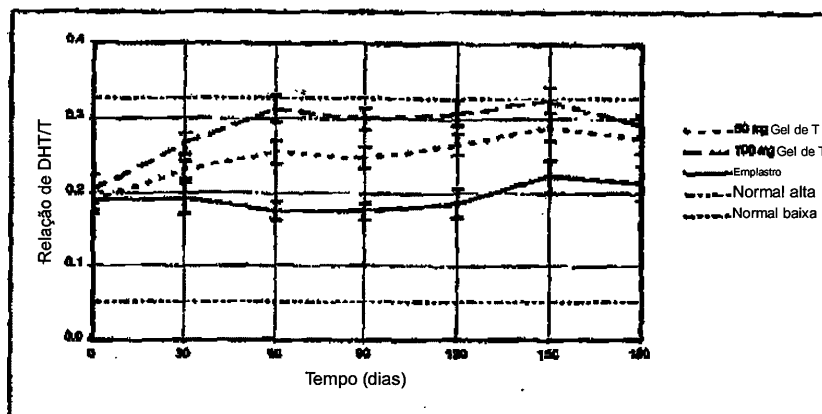
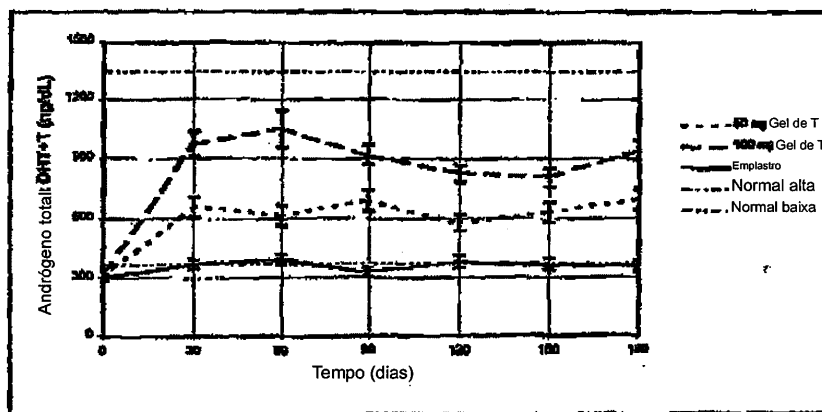


FIG. 9



12/27

FIG. 10

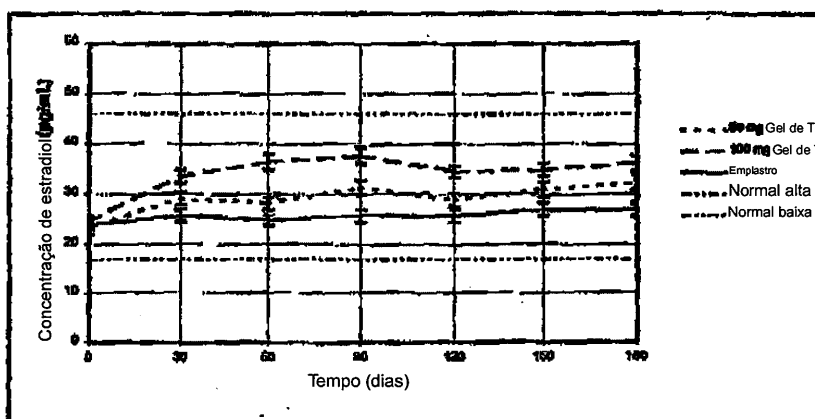
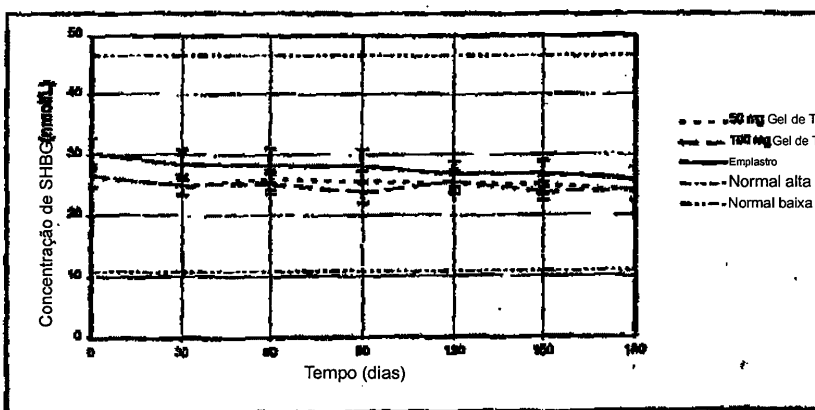


FIG. 11



13/27

FIG. 12(a)

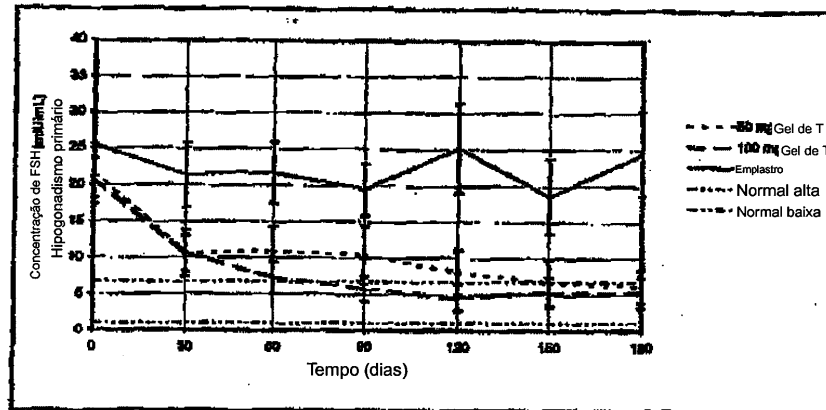
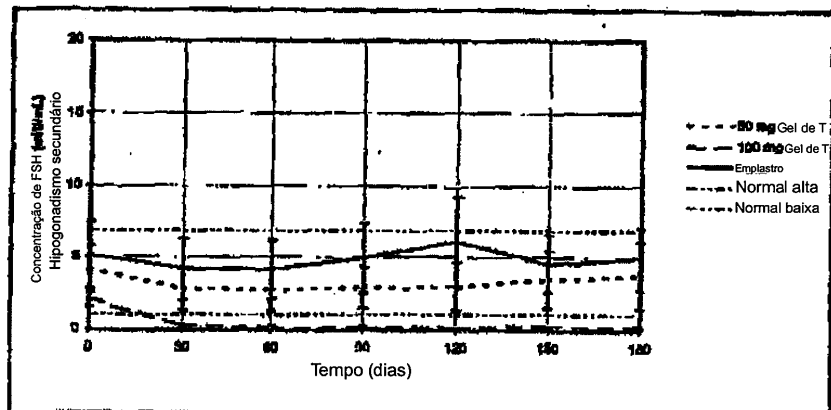


FIG. 12(b)



14/27

FIG. 12(c)

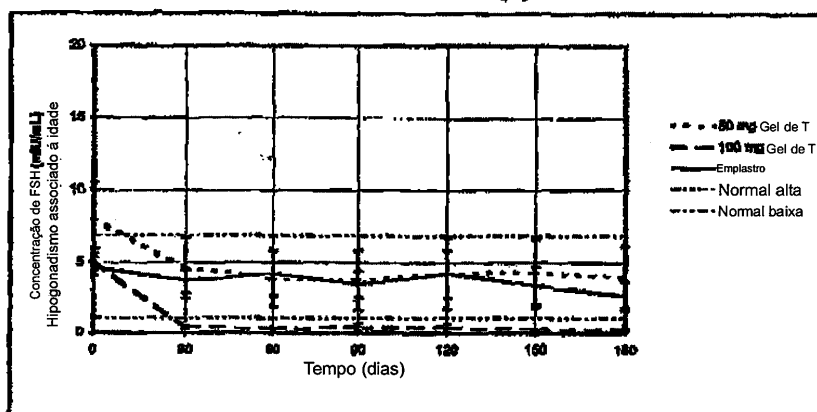
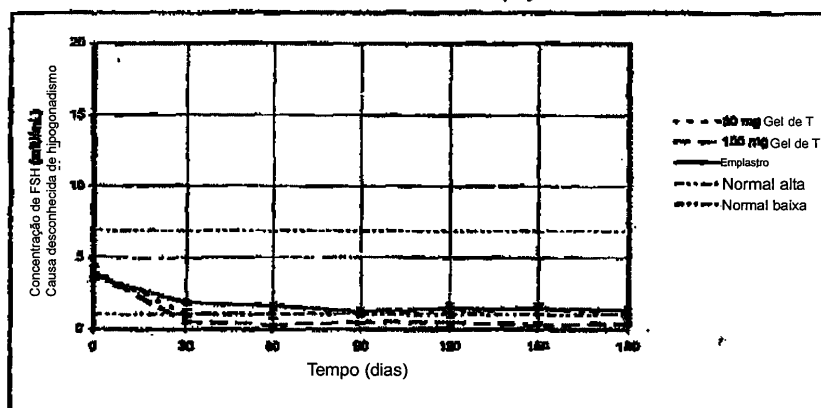


FIG. 12(d)



15/27

FIG. 13(a)

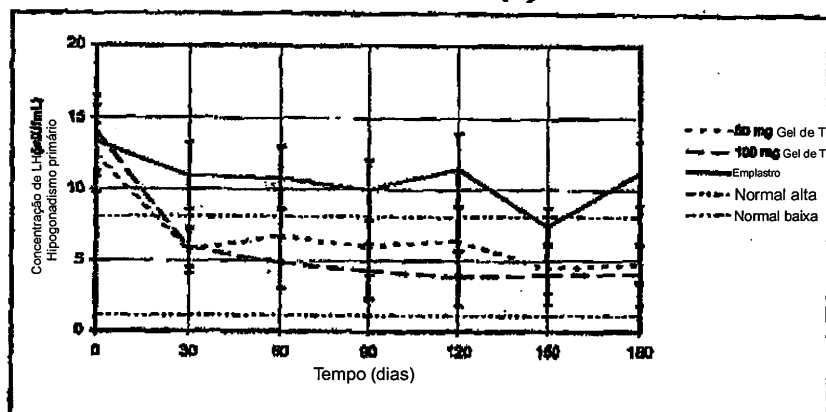
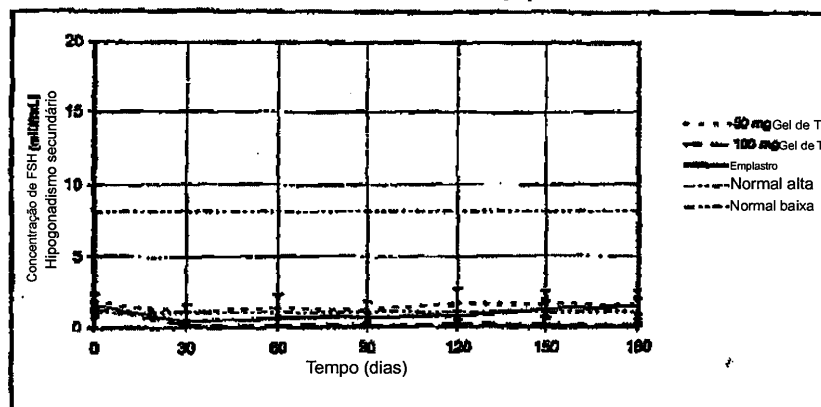


FIG. 13(b)



16/27

FIG. 13(c)

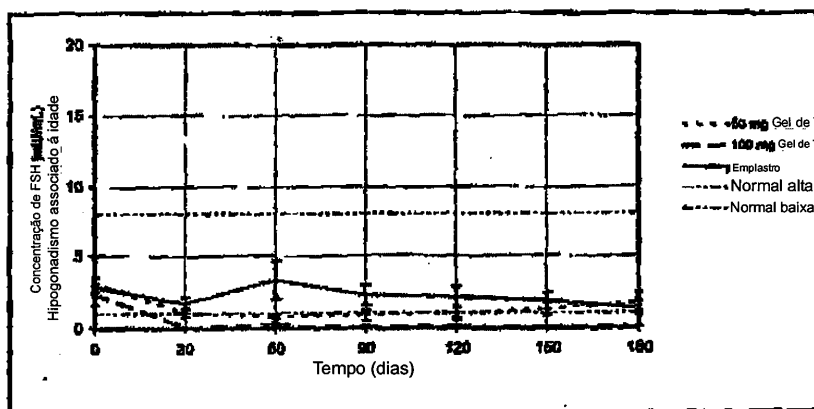
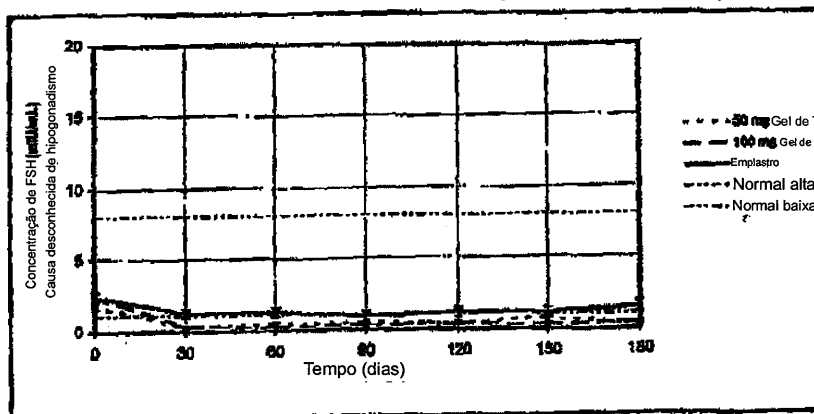


FIG. 13(d)



17/27

FIG. 14(a)

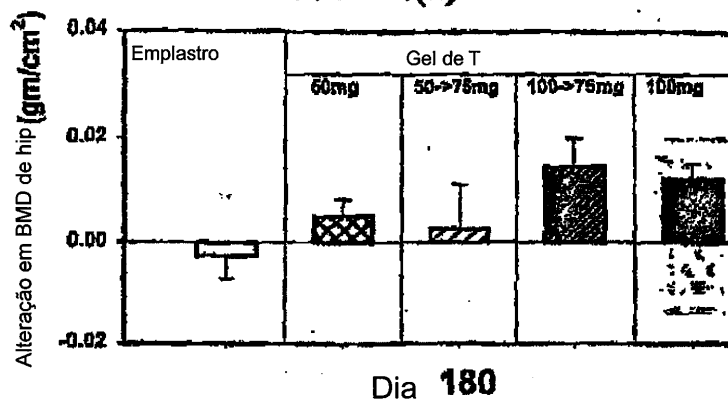
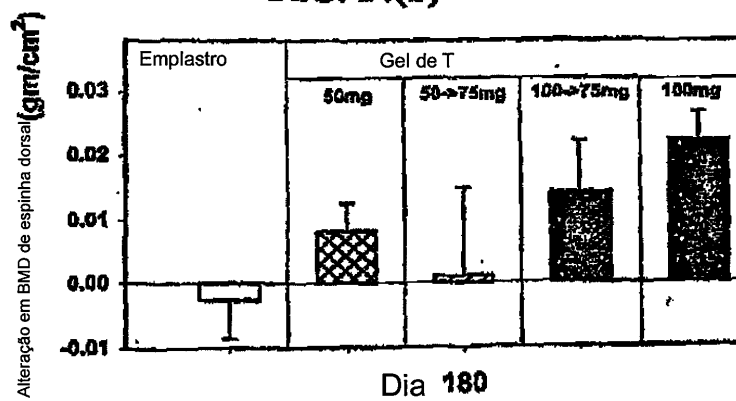


FIG. 14(b)



18/27

FIG. 15

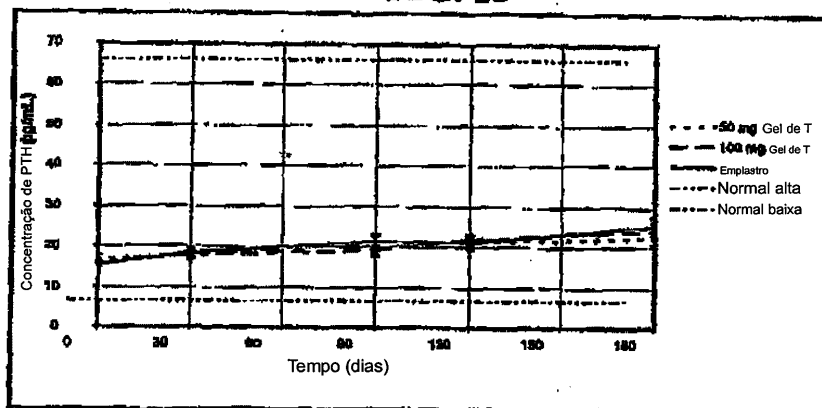
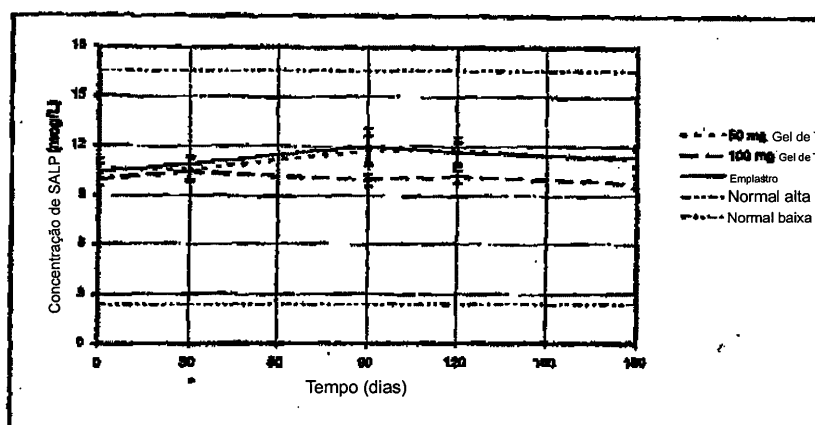


FIG. 16



19/27

FIG. 17

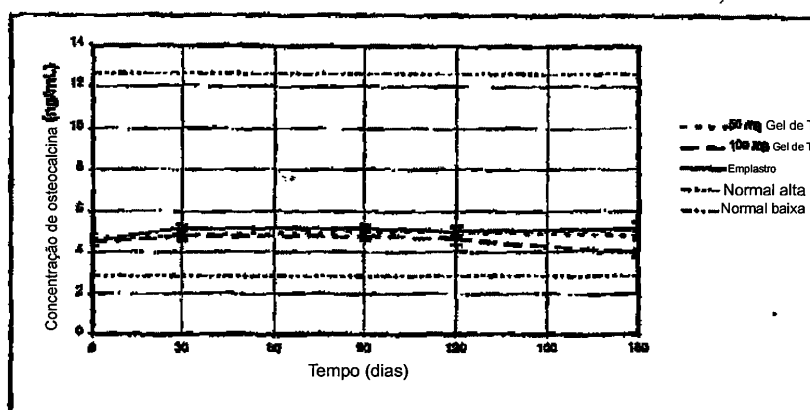


FIG. 18

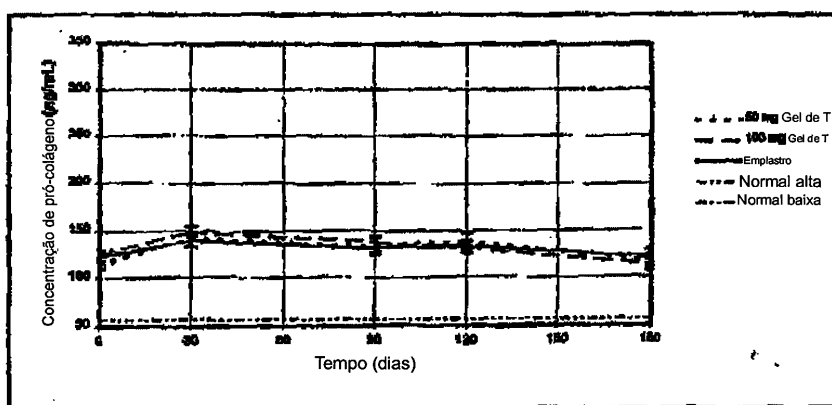


FIG. 19

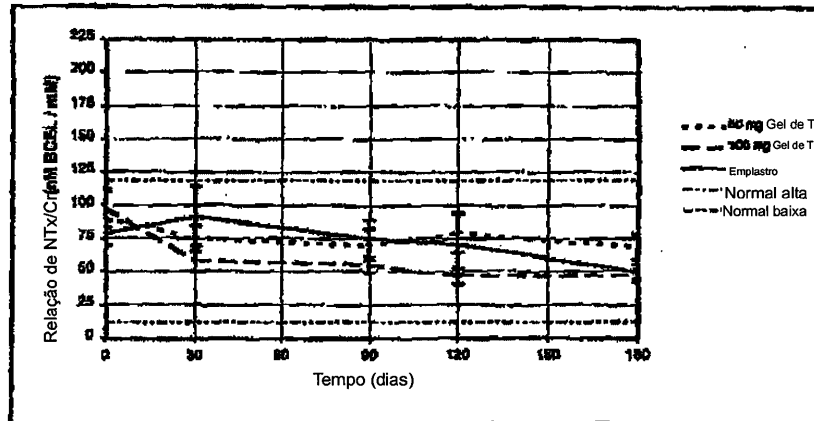
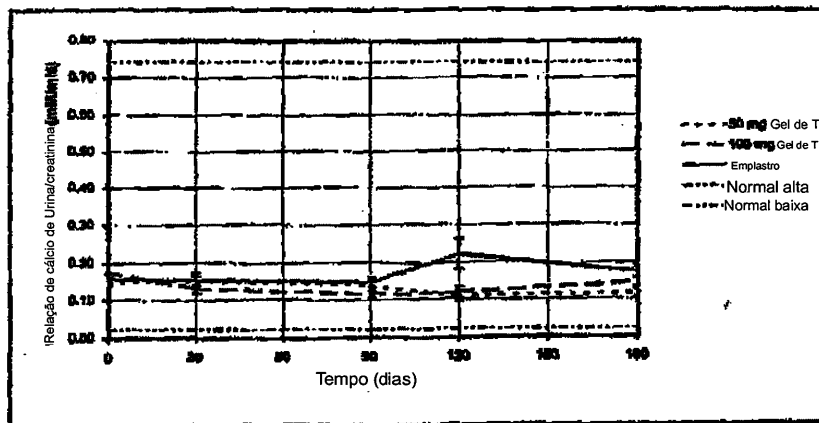


FIG. 20



21/27

FIG. 21(a)

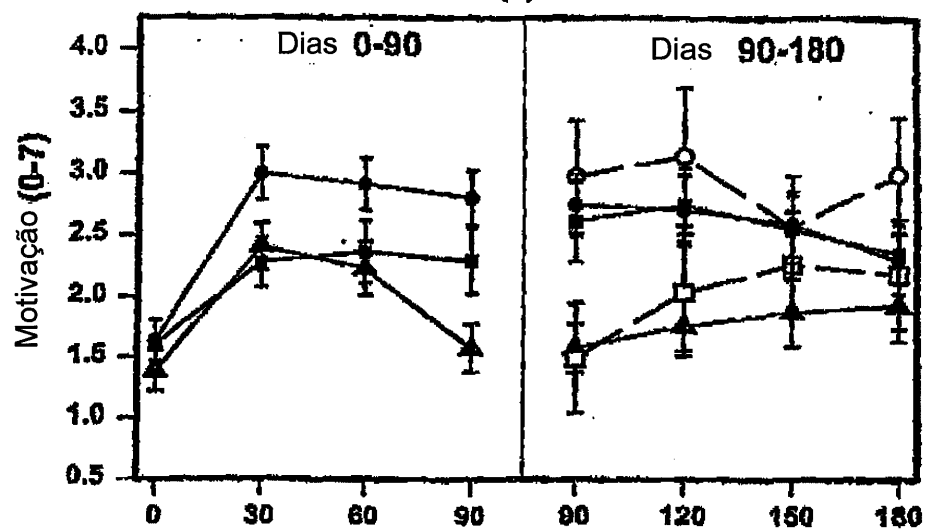


FIG. 21(b)

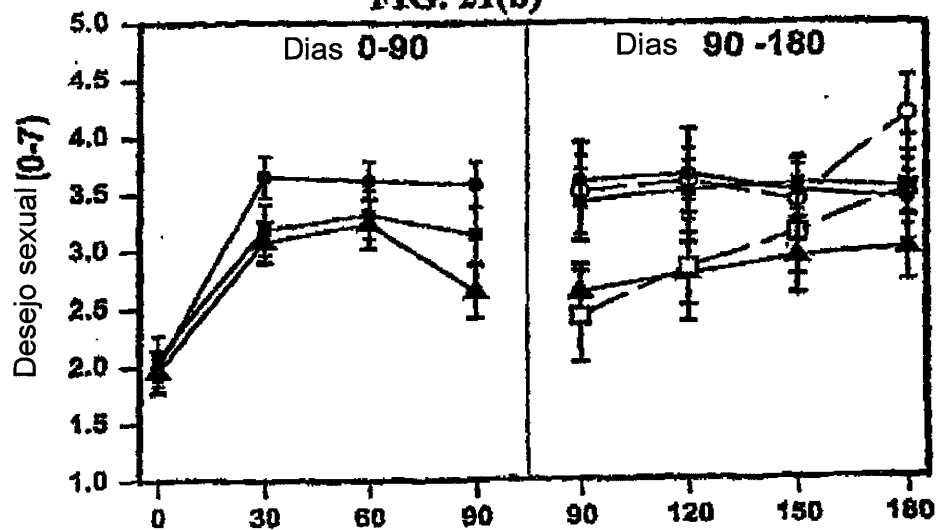


FIG. 21(c)

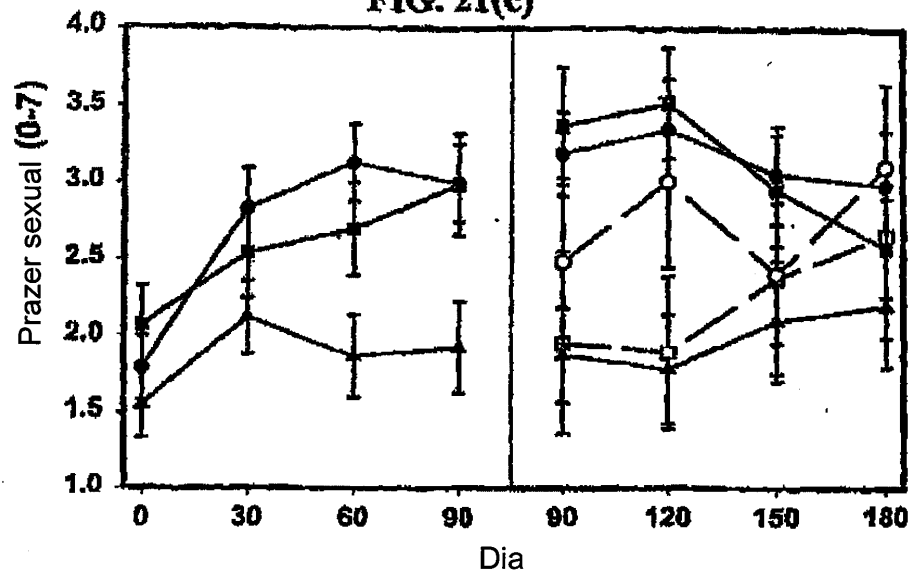


FIG. 22(a)

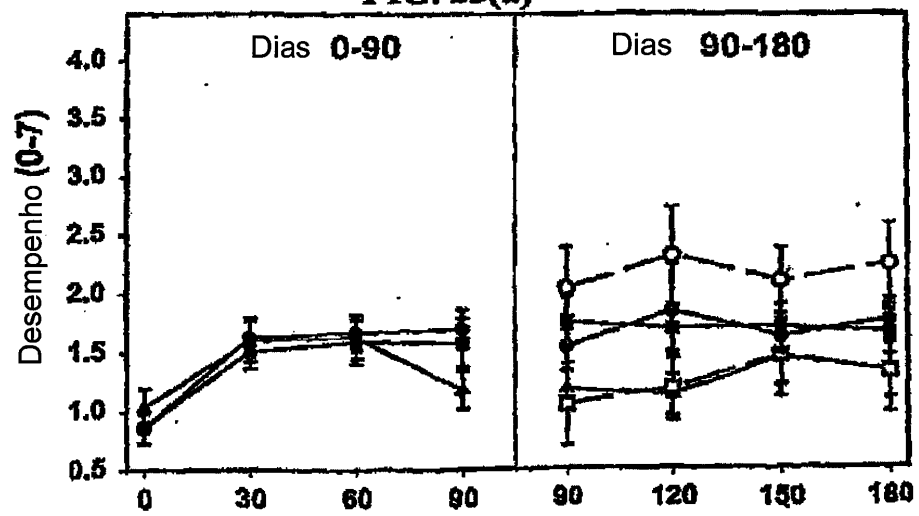


FIG. 22(b)

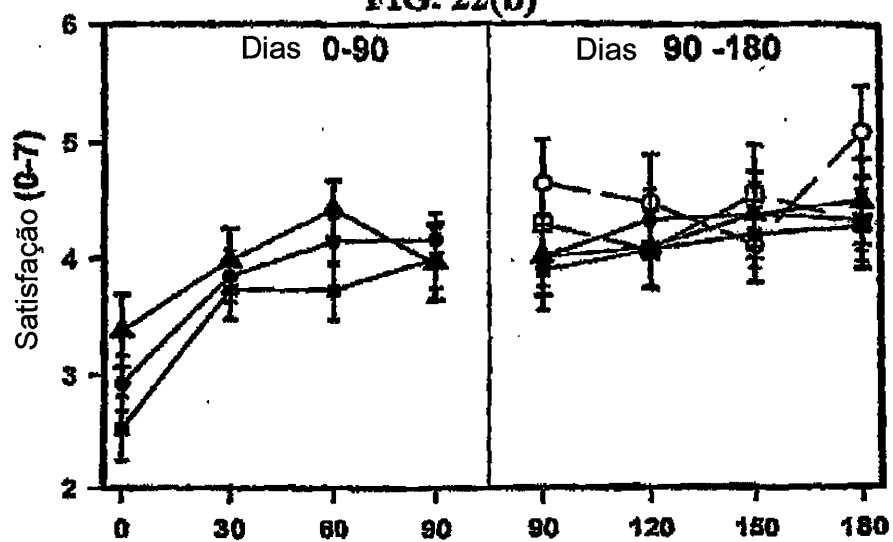
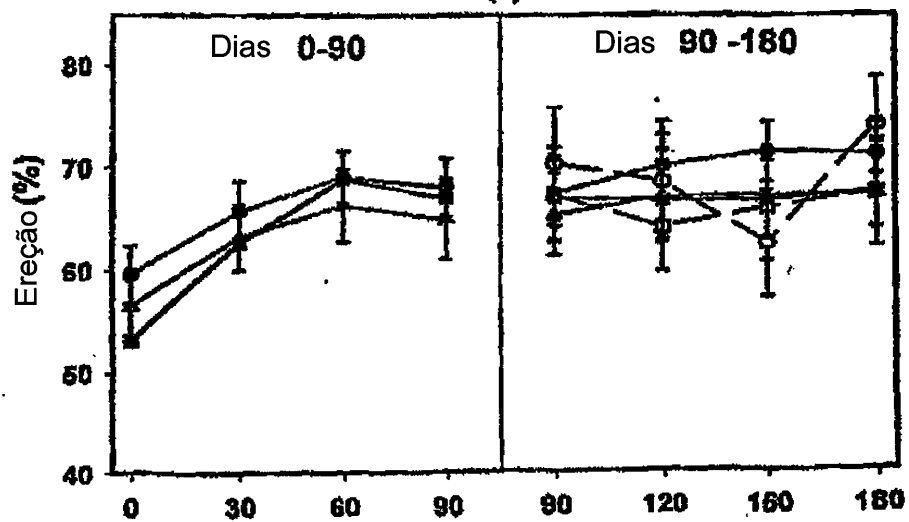


FIG. 22(c)



24/27

FIG. 23(a)

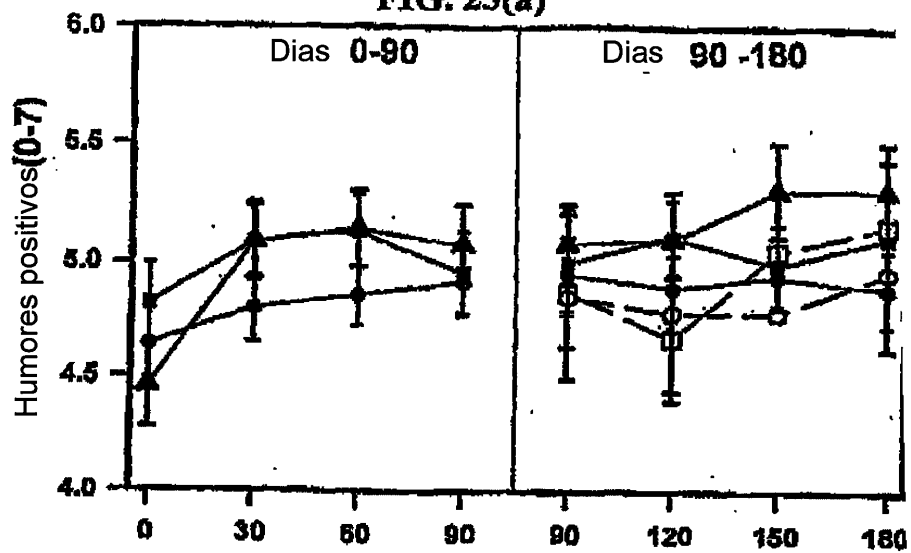
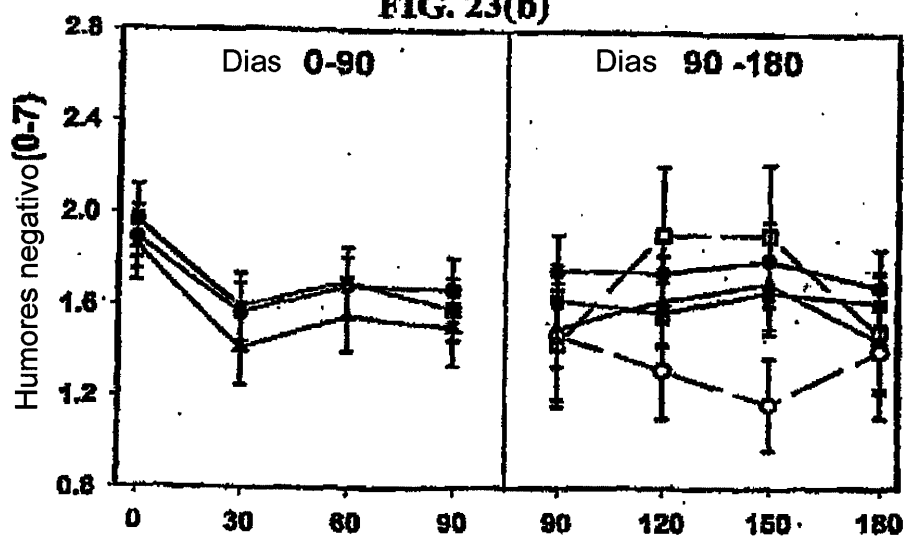


FIG. 23(b)



25/27

FIG. 24(a)

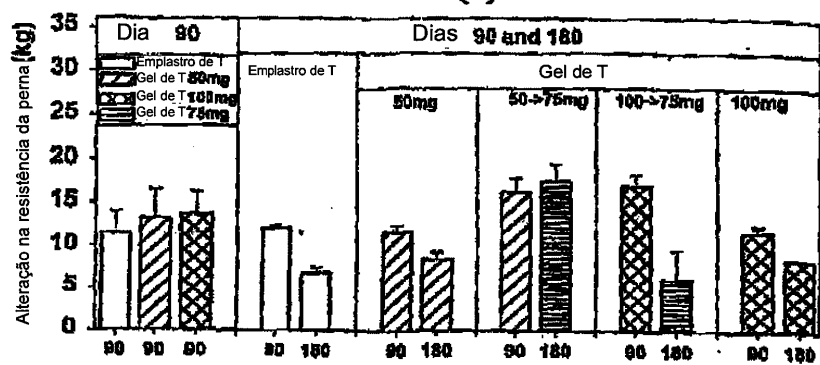
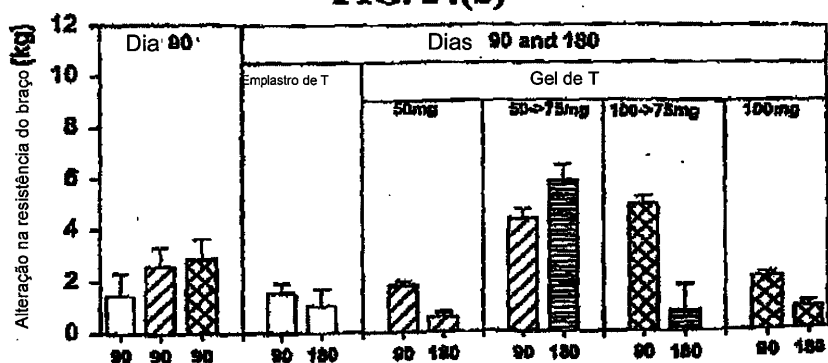


FIG. 24(b)



26/27

FIG. 25(a)

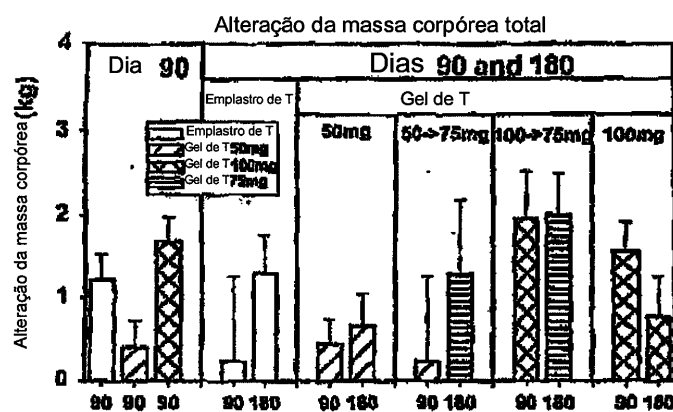
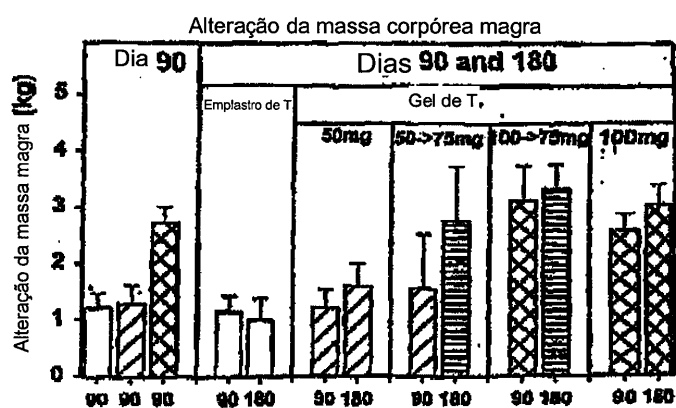


FIG. 25(b)



27/27

FIG. 25(c)

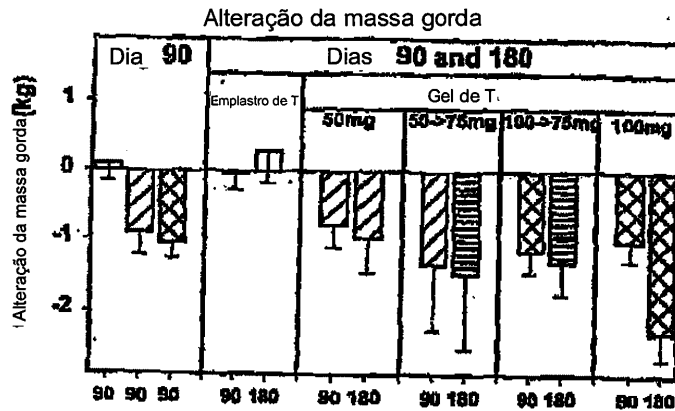


FIG. 25(d)

