(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 569 538**

(51) Int. CI.:

A61K 31/655 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
C07C 279/20 (2006.01)
C07C 277/02 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)
A61P 5/48 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2010 E 10743433 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2399583**

(54) Título: **Uso de agentes sensibilizantes a insulina administrados por vía vaginal**

(30) Prioridad:

18.02.2009 ES 200900448

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2016

(73) Titular/es:

ITF RESEARCH PHARMA, S.L.U. (100.0%)
C/ San Rafael, 3 (Pl. Alcobendas)
28108 Alcobendas, Madrid, ES

(72) Inventor/es:

MOSCOSO DEL PRADO, JAIME y
BANFI TOSI, BEATRIZ

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de agentes sensibilizantes a insulina administrados por vía vaginal

Campo de la invención

Esta invención se refiere al uso de agentes sensibilizantes a la insulina por vía vaginal para la prevención y/o el tratamiento de hiperandrogenismo y/o síndrome de ovario poliquístico y/o trastornos relacionados.

Antecedentes de la invención

En términos generales, hiperandrogenismo es cualquier evidencia clínica o analítica de exceso de andrógenos en mujeres. La manifestación clínica más común de hiperandrogenismo en mujeres en edad reproductiva es hirsutismo o acné, con o sin síntomas de anovulación -como amenorrea o sagrado uterino disfuncional-.

Las causas de hiperandrogenismo en mujeres en edad reproductiva pueden ser cinco:

- síndrome de ovario poliquístico;
- hirsutismo idiopático;
- deficiencias enzimáticas en síntesis de hormonas esteroideas;
- tumores andrógeno-secretores;
- otros desórdenes endocrinos como síndrome de Cushing, etc.

No obstante, la gran mayoría de mujeres con síntomas de hiperandrogenismo padecen síndrome de ovario poliquístico (80%).

El síndrome de ovario poliquístico (o SOP, también llamado síndrome de Stein Leventhal) es el problema reproductivo y hormonal que afecta con más frecuencia a las mujeres en edad de concebir. Se calcula que aproximadamente un 5% de las mujeres padece de este trastorno.

De acuerdo con la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (American Society for Reproductive Medicine), el SOP se define por la presencia de dos cualesquiera de estas características:

- ausencia de ovulación durante un período extenso;
- niveles elevados de andrógenos;
- gran cantidad de quistes pequeños en los ovarios.

Los signos y los síntomas del SOP están relacionados con el hiperandrogenismo y pueden incluir:

- hirsutismo, acné y alopecia;
- sobrepeso u obesidad, en especial alrededor de cintura y abdomen;
- períodos menstruales irregulares, esporádicos o ausentes;
- ovarios de tamaño aumentado y/o poliquísticos;
- infertilidad.

Además, las mujeres con SOP están expuestas a un riesgo más elevado de desarrollar ciertos problemas de salud, entre los que se incluyen:

- síndrome metabólico: trastorno con varios componentes, entre ellos diabetes tipo 2 o resistencia a la insulina, niveles elevados de colesterol, presión sanguínea alta, sobrepeso (especialmente alrededor de cintura y abdomen), niveles elevados de proteína C reactiva y niveles elevados de factores de coagulación sanguínea;
- engrosamiento excesivo de endometrio, sangrado profuso o irregular y cáncer de endometrio.

El SOP tiene entonces una repercusión importante en el sistema sanitario y es un tema preocupante para las mujeres que lo padecen.

El tratamiento farmacológico del hiperandrogenismo busca corregir los síntomas asociados bajando los niveles séricos de andrógenos y/o bloqueando su acción periférica. Debe ser mantenido por largo tiempo ya que los efectos clínicos satisfactorios suelen tardar meses en aparecer.

En pacientes con SOP han mostrado ser beneficiosas ciertas drogas aprobadas para el tratamiento de diabetes tipo 2, conocidas como agentes sensibilizantes a la insulina.

La metformina (*N,N*-dimetilimidodicarbonimidic diamida, Glucophage®), un agente sensibilizante a la insulina del tipo biguanida, está disponible para el tratamiento del SOP (Mathur et al, American Journal of Obstetrics and Ginecology, diciembre de 2008, Use of metformin in polycystic ovary syndrome; Velazquez et al, Metabolism, vol. 43, nº 5, mayo de

1994, páginas 647-654).

La metformina reduce las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo y mejora las irregularidades menstruales. Si la metformina sola no restaura la ovulación, puede mejorar la respuesta de la mujer a los fármacos en los tratamientos de fertilidad. La dosis usual por vía oral está entre 500 y 2500 mg/día.

La rosiglitazona (Avandia®) y pioglitazona (Actos®), pertenecientes al grupo de agentes sensibilizantes a la insulina del tipo tiazolidindiona, también están disponibles en Estados Unidos para las mujeres con SOP (Mitkov et al, Eur. Jour. of Obstetrics and Ginecology and Repr. Biol. 126 (2006), 93-98; Cataldo et al, Human Reproduction vol. 21, nº 1, págs. 109-120, 2006). Las tiazolidindionas han demostrado reducir el hiper-androgenismo y restaurar la ovulación en algunas pacientes. La dosis recomendada por vía oral está entre 4 a 8mg/día para rosiglitazona y entre15 a 30 mg/día para pioglitazona.

Sumario de la invención

Sin embargo, los agentes sensibilizantes a la insulina pueden causar diversos efectos adversos cuando son administrados por vía oral, algunos de ellos muy graves.

En el caso de la metformina, el más frecuente y que puede causar abandono del tratamiento es la irritación gastrointestinal y tiene lugar en un 5 a 20% de los casos. La diarrea es el síntoma más habitual, seguida de vómitos, dolor abdominal y mal sabor de boca. La acidosis láctica es un efecto adverso raro pero serio de este fármaco.

En el caso de las tiazolidindionas, la toxicidad hepática es un efecto raro pero que causa mucha inquietud. Cuando se utilizan estos fármacos, se deben realizar exámenes de la función hepática en forma periódica. Y no se recomienda su uso en pacientes con evidencia de enfermedad hepática.

Durante el tratamiento con estos fármacos puede haber retención de líquidos lo que puede exacerbar o desencadenar una insuficiencia cardiaca congestiva. Si se observa empeoramiento de la función cardiaca, se debe interrumpir el tratamiento.

Por otro lado, el uso de rosiglitazona se ha relacionado con un mayor riesgo de eventos de isquemia miocárdica. No se recomienda utilizarla en pacientes con cardiopatía isquémica y/o enfermedad arterial periférica.

También se han comunicado casos de aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual durante el tratamiento con estos fármacos.

En mujeres se debe considerar además el riesgo de fracturas a largo plazo asociado a la terapia con tiazolidindionas.

Los inventores de la presente han encontrado que, sorprendentemente, la administración de agentes sensibilizantes a la insulina por vía vaginal permite alcanzar niveles adecuados de fármaco en los ovarios, obteniéndose efectos terapéuticos al mismo tiempo que se reduce significativamente la exposición sistémica y, por tanto, sus efectos adversos. Sorprendentemente, estos agentes producirían su efecto antiandrogénico sin requerir acción sistémica indirecta -a través de un aumento de sensibilidad a la insulina- sino por acción directa sobre las células ováricas.

En particular, los inventores han visto que la administración vaginal de metformina logra disminuir significativamente los niveles plasmáticos de testosterona (hormona androgénica). Asimismo, han observado una disminución de folículos atrésicos (atrofiados) en ovarios poliquísticos.

Por lo tanto, la administración vaginal de agentes sensibilizantes a la insulina puede ser útil en la prevención y/o el tratamiento del SOP tanto en pacientes que muestran niveles elevados de andrógenos (por su efecto sobre la concentración plasmática de testosterona) como en pacientes que tienen niveles normales de andrógenos (por su acción directa sobre el tejido ovárico)

También podría ser útil en la prevención y/o el tratamiento de otros estados hiper-androgénicos que cursen con niveles plasmáticos elevados de andrógenos, así como en los trastornos relacionados, por ejemplo hirsutismo, acné y/o alopecia androgénica.

El primer aspecto de esta invención se refiere entonces a agentes sensibilizantes a la insulina para uso vaginal en la prevención y/o el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y/o estados hiperandrogénicos y/o trastornos relacionados.

El segundo aspecto se refiere a formulaciones farmacéuticas de administración vaginal que contienen al menos un agente sensibilizante a la insulina para uso en la prevención y/o el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y/o estados hiperandrogénicos y/o trastornos relacionados.

Breve descripción de las figuras

Figura 1**:** Concentración de testosterona en plasma.

Figura 2: Valoración histológica media de ambos ovarios (nº de folículos atrésicos).

Descripción detallada de la invención

En una realización particular, esta invención se refiere a metformina o tiazolidindiona para uso en la prevención y/o el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.

En otra realización particular, esta invención se refiere a metformina o tiazolidindiona para uso en la prevención y/o el tratamiento de otros estados hiperandrogénicos que cursen con niveles plasmáticos elevados de andrógenos.

Esta invención se refiere a dichos fármacos para uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados con estados hiperandrogénicos, por ejemplo hirsutismo, acné y/o alopecia.

Las formulaciones de agente sensibilizante a la insulina de la presente invención se pueden presentar en cualquier forma farmacéutica que se considere adecuada para administración vaginal, por ejemplo, sólida, semisólida o líquida.

Estas formulaciones comprenderán una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica de al menos un agente sensibilizante a la insulina -o una de sus sales farmacéuticamente aceptables- junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes pueden ser escogidos entre cualquiera de los conocidos por un experto en la materia y van a estar en función de la forma farmacéutica a preparar.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar contenidas en cualquier dispositivo adecuado para administración vaginal, por ejemplo, un anillo o un pesario. Los materiales a utilizar en la fabricación del dispositivo pueden ser escogidos entre cualesquiera de los conocidos por un experto en la materia que sean farmacéuticamente aceptables.

La cantidad de agente sensibilizante a la insulina que se debe administrar por vía vaginal para tratar el hiperandrogenismo y/o el SOP y/o los trastornos relacionados de forma segura y eficaz dependerá de numerosos factores, entre los que se encuentran edad y estado de la paciente, severidad de la enfermedad o trastorno, frecuencia de administración de la formulación, etc.

En una realización particular la dosis de metformina a administrar por vía vaginal estará entre 0,01 mg/día y 1000 mg/día; preferiblemente entre 0,1 mg/día y 100 mg/día; más preferiblemente entre 0,5 y 50 mg/día, entre 1 y 10 mg/día.

Ejemplo

El siguiente ensayo ilustra la invención.

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la metformina en un modelo de ovario poliquístico (SOP) inducido por dehidroepiandrosterona (DHEA) en ratas.

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Las formulaciones a ensayar fueron:

- Geles con Metformina en una concentración de 2 mg/ml (FT-147), 20 mg/ml (FT-148) y 200 mg/ml (FT-149).
- Gel sin Metformina (Placebo; FT-150).

Los geles se prepararon de acuerdo con las siguientes fórmulas:

	gel 2 mg/ml (FT-147)	gel 20 mg/ml (FT-148)	gel 200 mg/ml (FT-149)
Metformina	0,1 g	1 g	10 g
Metilparaben sódico	34,3 mg	34,3 mg	34,3 mg
Acido cítrico	1 g	1 g	1 g
Hidróxido de sodio 40%	c.s.p. pH=5,5 aprox.	c.s.p. pH=5,5 aprox.	c.s.p. pH=5,5 aprox.
Natrosol	0,85 g	0,85 g	0,85 g
Agua	c.s.p. 50 g	c.s.p. 50 g	c.s.p. 50 g

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley hembra de 2-3 semanas de edad.

Los animales permanecieron en cuarentena durante 7 días en las mismas condiciones en las que se realizó el estudio. Se pesaron a su llegada al laboratorio y cada día, antes de la administración de las sustancias de ensayo y DHEA.

Se alojaron en jaulas de policarbonato 255 x 405 x 197 mm, con camas de serrín.

Se distribuyeron en grupos de 5 animales en cada jaula, elegidos al azar y se alojaron en condiciones de temperatura (22±2 ºC), fotoperíodo (12/12 h luz/oscuridad), presión de aire, número de renovaciones y humedad relativa (30-70%) controladas.

Se les suministró dieta estándar de mantenimiento para roedores y se les permitió el acceso ad libitum a agua potable.

En el estudio se utilizaron 4 grupos experimentales con 8 animales cada uno:

Grupo A: Control = Placebo + DHEA

Grupo B: Dosis 1 Sustancia Ensayo (0,016 mg/animal) + DHEA

Grupo C: Dosis 2 Sustancia Ensayo (0,16 mg/animal) + DHEA

Grupo D: Dosis 3 Sustancia Ensayo (1,6 mg/animal) + DHEA

Las dosis de cada animal se calcularon en base a la concentración de cada formulación y el volumen de administración:

Dosis 1: formulación de 2 mg/mL con administración de 8 µl/animal = 0,016 mg/animal

Dosis 2: formulación de 20 mg/mL con administración de 8 µl/animal = 0,16 mg/animal

Dosis 3: formulación de 200 mg/mL con administración de 8 µl/animal = 1,6 mg/animal

La sustancia de ensayo (dosis de 0,016, 0,16 y 1,6 mg/animal) y de control se administraron en forma de gel acuoso por vía intravaginal en un volumen de 8 µl/animal.

La solución de DHEA se preparó en aceite de semilla de sésamo previo a la administración y se inyectó por vía subcutánea en un pliego de piel de la zona torácica posterior (dorsal) en un volumen de 0,2 ml.

En el día 0 se comenzó la administración intravaginal de la sustancia de ensayo o control en la dosis especificada en el punto 7.1.

Igualmente en el día 0, e inmediatamente posterior a la administración de la sustancia de ensayo o control se procedió a la inyección subcutánea de DHEA (6 mg / 100 g peso corporal / 0,2 ml aceite de sésamo) a cada animal.

Esta pauta se repitió desde el día 0 hasta el día 14 (un total de 15 días de tratamiento).

En el día 15 (24 h tras el último tratamiento) se obtuvieron muestras de sangre de cada animal mediante punción de la vena cava abdominal (anticoaguladas con heparina sódica) bajo anestesia (pentobarbital sódico).

A partir de cada muestra de sangre se obtuvo plasma mediante centrifugación a 5.000 g durante 5 minutos que se congeló para la posterior valoración (determinaciones cuantitativas) de los niveles de testosterona mediante kits de inmunoensayo (EIA) comerciales específicos para rata.

Posteriormente a la extracción de sangre se sacrificó cada animal mediante dislocación cervical y se extrajeron ambos ovarios. Estos se pesaron y se fijaron en formalina tamponada para su posterior valoración histológica (utilizando tinción de hematoxilina y eosina).

Se evaluaron 3 cortes histológicos de cada ovario tomados de 3 zonas representativas de cada ovario (inicio, centro y fin), determinándose el número de folículos atrésicos (atróficos). Se consideró que un folículo es atrésico cuando se observa una de las siguientes características: picnosis de la célula granulosa, células granulosas presentes en el fluido folicular, hipertrofia de células tecales).

RESULTADOS

A. Concentración de Testosterona en Plasma

Se determinó la concentración de testosterona en las muestras de plasma de todos los animales al final del estudio (día

15). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1. Concentración de testosterona en plasma.

ESTUDIO FCI/07/05/FT – NIVEL PLASMÁTICO DE TESTOSTERONA							
GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C		GRUPO D	
ANIMAL	TESTOSTERONA (pg/ml)	ANIMAL	TESTOSTERONA (pg/ml)	ANIMAL	TESTOSTERONA (pg/ml)	ANIMAL	TESTOSTERONA (pg/ml)
A1	3128	B1	2300	C1	6072	D1	2576
A2	6164	B2	5474	C2	3450	D2	2622
A3	4876	B3	6578	C3	4462	D3	2990
A4	3956	B4	2714	C4	3818	D4	736
A5	5244	B5	6486	C5	7406	D5	598
A6	6670	B6	5336	C6	4554	D6	1518
A7	5474	B7	4048	C7	5428	D7	3404
A8	4692	B8	3036	C8	6578	D8	828
MEDIA	5025,5	MEDIA	4496,5	MEDIA	5221	MEDIA	1909,000

B. Valoración Histológica

Se evaluaron 3 cortes histológicos de cada ovario tomados de 3 zonas representativas (inicio, centro y fin), determinándose el número de folículos atrésicos. Los resultados obtenidos se resumen en las Tablas 2 a 5:

Tabla 2. Valoración histológica de los ovarios de los animales del grupo A.

ESTUDIO FCI/07/05/FT - HISTOLOGÍA								
GRUPO A								
Nº FOLÍCULOS ATRÉSICOS OVARIO IZQUIERDO				Nº FOLÍCULOS ATRÉSICOS OVARIO DERECHO				Media Folículos Atrésicos Ambos Ovarios
ANIMAL	Corte 1	Corte 2	Corte 3	ANIMAL	Corte 1	Corte 2	Corte 3	
A1	2	3	5	A1	1	2	3	2,67
A2	2	4	5	A2	3	6	7	4,50
A3	1	7	3	A3	3	5	5	4,00
A4	2	2	3	A4	2	3	3	2,50
A5	6	2	2	A5	6	5	4	4,17
A6	3	3	2	A6	3	6	5	3,67
A7	1	5	8	A7	1	4	6	4,17
A8	2	3	5	A8	2	4	6	3,67
Media Folículos Atrésicos Ambos Ovarios								3,67

Tabla 3. Valoración histológica de los ovarios de los animales del grupo B.

ESTUDIO FCI/07/05/FT - HISTOLOGÍA								
GRUPO B								
Nº FOLÍCULOS ATRÉSICOS OVARIO IZQUIERDO				Nº FOLÍCULOS ATRÉSICOS OVARIO DERECHO				Media Folículos Atrésicos Ambos Ovarios
ANIMAL	Corte 1	Corte 2	Corte 3	ANIMAL	Corte 1	Corte 2	Corte 3	
B1	5	4	4	B1	2	4	6	4,17
B2	3	6	6	B2	2	4	2	3,83

B3	4	5	3	B3	5	5	5	4,50
B4	5	4	0	B4	2	3	4	3,00
B5	3	4	5	B5	3	3	2	3,33
B6	3	3	4	B6	1	2	4	2,83
B7	1	3	1	B7	2	6	4	2,83
B8	1	1	4	B8	3	3	4	2,67
Media Folículos Atrésicos ambos Ovarios								3,40

Tabla 4. Valoración histológica de los ovarios de los animales del grupo C.

ESTUDIO FCI/07/05/FT - HISTOLOGÍA								
GRUPO C								
Nº FOLÍCULOS ATRÉSICOS OVARIO IZQUIERDO				Nº FOLÍCULOS ATRÉSICOS OVARIO DERECHO				Media Folículos Atrésicos Ambos Ovarios
ANIMAL	Corte 1	Corte 2	Corte 3	ANIMAL	Corte 1	Corte 2	Corte 3	
C1	2	2	2	C1	4	4	3	2,83
C2	2	4	5	C2	3	2	2	3,00
C3	2	2	2	C3	2	4	4	2,67
C4	3	3	3	C4	2	4	1	2,67
C5	2	2	4	C5	1	5	4	3,00
C6	2	2	5	C6	2	3	2	2,67
C7	3	3	2	C7	1	2	2	2,17
C8	2	5	3	C8	3	3	4	3,33
Media Folículos Atrésicos ambos Ovarios								2,79

Tabla 5. Valoración histológica de los ovarios de los animales del grupo D.

ESTUDIO FCI/07/05/FT - HISTOLOGÍA								
GRUPO D								
Nº FOLÍCULOS ATRÉSICOS OVARIO IZQUIERDO				Nº FOLÍCULOS ATRÉSICOS OVARIO DERECHO				Media Folículos Atrésicos Ambos Ovarios
ANIMAL	Corte 1	Corte 2	Corte 3	ANIMAL	Corte 1	Corte 2	Corte 3	
D1	2	2	3	D1	2	5	5	3,17
D2	2	2	3	D2	4	5	4	3,33
D3	4	4	4	D3	3	3	4	3,67
D4	2	3	3	D4	4	5	3	3,33
D5	2	2	4	D5	2	1	4	2,50
D6	2	4	3	D6	1	2	3	2,50
D7	3	3	4	D7	2	3	3	3,00
D8	2	3	3	D8	1	4	5	3,00
Media Folículos Atrésicos ambos Ovarios								3,06

CONCLUSIONES

Los resultados demuestran una reducción muy significativa de los niveles plasmáticos de testosterona en los animales tratados con la sustancia de ensayo (metformina) a dosis alta respecto al grupo tratado con la sustancia de control.

Igualmente también se observa una reducción significativa en el Nº de folículos atrésicos en los animales tratados con la sustancia de ensayo (metformina) a dosis intermedia respecto al grupo tratado con la sustancia de control.

REIVINDICACIONES

1. Uso de al menos un agente sensibilizante a la insulina en la preparación de una formulación farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de hiperandrogenismo y/o síndrome de ovario poliquístico y/o al menos un trastorno relacionado del grupo que consiste en: hirsutismo, acné, alopecia, sobrepeso, obesidad, períodos menstruales irregulares, esporádicos o ausentes, ovarios de tamaño aumentado y/o poliquísticos, e infertilidad; en el que dicha formulación se administra por vía intravaginal.

2. Uso según la reivindicación 1, para la prevención y/o el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.

3. Uso según la reivindicación 1, para la prevención y/o el tratamiento de períodos menstruales irregulares, esporádicos o ausentes, ovarios de tamaño aumentado y/o poliquísticos, y/o infertilidad en relación con el síndrome de ovario poliquístico.

4. Uso según la reivindicación 1, para la prevención y/o el tratamiento de hirsutismo, acné y/o alopecia relacionados con estados hiperandrogénicos.

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente sensibilizante a la insulina es metformina o una de sus sales, hidratos o polimorfos farmacéuticamente aceptables.

6. Uso según la reivindicación 5 en el que la dosis de metformina está entre 0,01 mg/día y 1000 mg/día.

7. Uso según la reivindicación 6 en el que la dosis de metformina está entre 0,1 mg/día y 100 mg/día.

8. Uso según la reivindicación 7 en el que la dosis de metformina está entre 0,5 y 50 mg/día.

9. Uso según la reivindicación 8 en el que la dosis de metformina está entre 1 y 10 mg/día.

10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente sensibilizante a la insulina es una tiazolidindiona o una de sus sales, hidratos o polimorfos farmacéuticamente aceptables.

11. Formulación farmacéutica que comprende al menos un agente sensibilizante a la insulina para uso en la prevención y/o el tratamiento de hiperandrogenismo y/o síndrome de ovario poliquístico y/o al menos un trastorno relacionado del grupo que consiste en: hirsutismo, acné, alopecia, sobrepeso, obesidad, períodos menstruales irregulares, esporádicos o ausentes, ovarios de tamaño aumentado y/o poliquísticos, e infertilidad; en la que dicha formulación farmacéutica se administra por vía intravaginal.

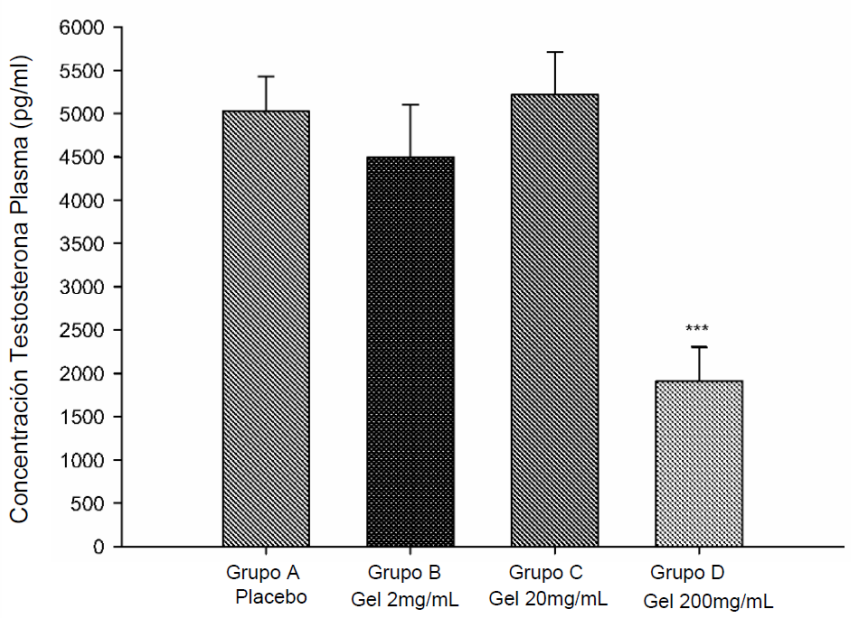

Concentración Testosterona Plasma (pg/ml)
6000
5500
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
***
Grupo A
Placebo
Grupo B
Gel 2mg/mL
Grupo C
Gel 20mg/mL
Grupo D
Gel 200mg/mL

FIG. 1

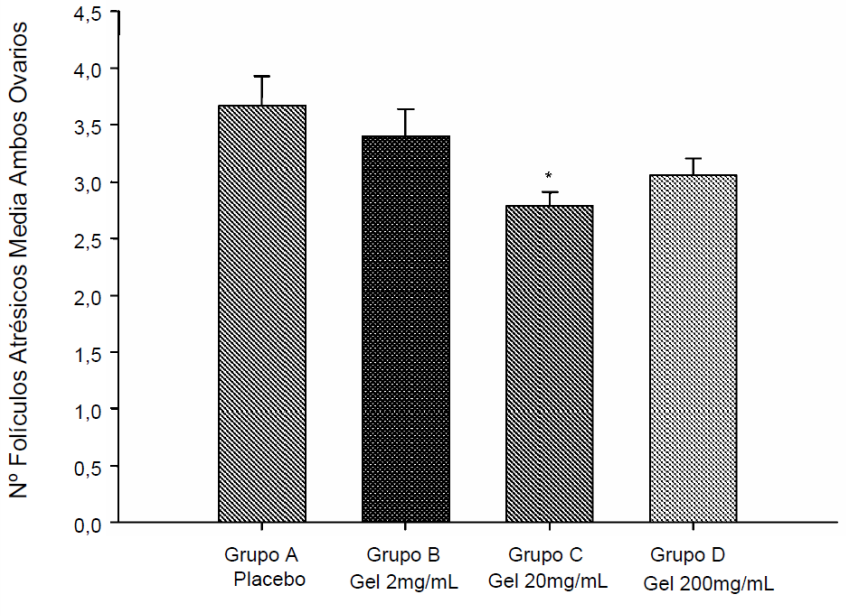

Nº Folículos Atrésicos Media Ambos Ovarios
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
*
Grupo A
Placebo
Grupo B
Gel 2mg/mL
Grupo C
Gel 20mg/mL
Grupo D
Gel 200mg/mL

FIG. 2