

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 018775

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2013.10.30

(51) Int. Cl. A61K 31/568 (2006.01)  
A61P 15/08 (2006.01)

(21) Номер заявки  
200901288

(22) Дата подачи заявки  
2008.03.20

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА В ФОРМЕ ВОДНО-СПИРТОВОГО ГЕЛЯ ДЛЯ  
ЛЕЧЕНИЯ ДЕТСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА

(31) 07104726.0

WO-A-0217926

(32) 2007.03.23

WO-A-2005076899

(33) ЕР

WO-A-2004037173

(43) 2010.04.30

ROGOL A. D.: "New facets of androgen replacement therapy during childhood and adolescence", EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY 2005, UNITED KINGDOM, vol. 6, no. 8, 2005, pages 1319-1336, XP008082228, ISSN: 1465-6566, table 1, page 1327, column 2, paragraph 4, page 1328, column 1, page 1329, column 2, paragraph 3, page 1332, column 2, paragraph 3

(86) PCT/EP2008/053372

DROBAC S. ET AL.: "A Workshop on pubertal hormone replacement options in the United States", JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 2006 ISRAEL, vol. 19, no. 1, 2006, pages 55-64, XP008082229, ISSN: 0334-018X, page 58, column 2, paragraph 2 - paragraph 4, page 60, column 1, paragraph 2, page 62

(87) WO 2008/116825 2008.10.02

MATSUMOTO A. M.: "Hormonal therapy of male hypogonadism", ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM CLINICS OF NORTH AMERICA 1994 UNITED STATES, vol. 23, no. 4, 1994, pages 857-875, XP008082230, ISSN: 0889-8529, page 873, paragraph 2 - paragraph 3, table 1

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ЮНИМЕД ФАРМАСЮТИКАЛЗ  
ЛЛК (US); ЛАБОРАТУАР БЕЗЕН  
ЭНТЕРНАСОНАЛЬ (FR)

ARISAKA O. ET AL.: "Systemic effects of transdermal testosterone for the treatment of micropenis in children." PEDIATRICS INTERNATIONAL: OFFICIAL JOURNAL OF THE JAPAN-PEDIATRIC SOCIETY APR 2001, vol. 43, no. 2, April 2001 (2001-04), pages 134-136, XP008082233, ISSN: 1328-8067, page 134, column 1 - column 2

(72) Изобретатель:

Дадли Роберт И., Рогол Алан Д.,  
Бенеш Джэнет, Замбринен Трой Л.,  
Прэтт Грэг, Бреннан Джон Дж., Лагаст  
Хжалмар (US)

(74) Представитель:

Соболев А.Ю. (RU)

(56) WO-A-2007044976

RICHMOND E. J. ET AL.: "Male pubertal development and the role of androgen therapy", NATURE CLINICAL PRACTICE ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 2007 UNITED KINGDOM, vol. 3, no. 4, April 2007 (2007-04), pages 338-344, XP008082235, ISSN: 1745-8366 1745-8374, page 341, column 1, paragraph 2, page 341, column 2, paragraph 5, page 342, column 1, paragraph 2  
US-A1-2004072810

B1

018775

(57) Настоящее изобретение относится к водно-спиртовому гелю, содержащему тестостерон, который применяется при лечении препубертатных лиц мужского пола подросткового возраста с недостаточной выработкой тестостерона. Также предлагаются фармацевтическая упаковка и многодозовый контейнер, содержащие водно-спиртовой гель тестостерона. Местное применение водно-спиртового геля, содержащего тестостерон, обеспечивает, среди прочего, желательный фармакокинетический гормональный профиль, что способствует лечению гипогонадизма, задержки перехода в период полового созревания или неспособности перейти в период полового созревания у указанных мальчиков-подростков.

018775  
B1

### Сведения о предшествующем уровне техники

Период начала полового созревания у мальчиков колеблется в пределах от девяти до четырнадцати лет и характеризуется увеличением яичек, а затем появлением лобковых волос через восемнадцать - двадцать четыре месяца после начала роста яичек. Половое созревание может характеризоваться ростом скелета с линейной скоростью, который начинается на генитальной стадии Таннера III и стадии Таннера II (стадия полового оволосения или роста лобковых волос). Стадии Таннера (с I по V) - это стадии физического развития у детей и подростков. Стадии определяются физическими характеристиками развития на основе первичных и вторичных половых признаков, таких как развитие лобковых волос. Вследствие естественных колебаний индивидуумы проходят через стадии Таннера с разной скоростью в зависимости, в частности, от времени полового созревания. Пик скорости роста обычно достигается в возрасте 14 лет. Wheeler, MD, Endocrinol and Metab Clin N. Am., 20(1): 1-14 (1991). Мальчиков, у которых не начинается развитие вторичных половых признаков к 14-летнему возрасту или которые не проходят через стадию V полового развития в течение 4,5 лет после начала полового созревания, необходимо проверять на наличие гипогонадизма, т.е. низких уровней тестостерона. Styne, D., Puberty, Basic and Clinical Endocrinology, 6<sup>th</sup> Edition, Greenspan FS and Gardner DG, ed. McGraw-Hill, New York, 2001.

Тестостерон, основной циркулирующий андроген у мужчин, синтезируется из холестерина. Преимущественно он секретируется в яичках мужчин. У взрослых мужчин приблизительно 500 млн клеток Лейдига в яичках секретирует больше чем 95% из 6-7 мг тестостерона, вырабатываемого в день. Два гормона, вырабатываемых гипофизом, лутенизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), необходимы для развития и поддержания тестикулярной функции и негативного регулирования выработки тестостерона через механизм обратной связи, который запускается циркулирующими концентрациями данного гормона. Циркулирующий тестостерон превращается в процессе обмена веществ в разные 17-кетостероиды двумя различными путями.

Тестостерон может быть метаболизирован до дигидротестостерона (ДГТ) с помощью фермента 5 $\alpha$ -редуктазы или до эстрадиола (Е2) с помощью ароматазного ферментного комплекса.

98% тестостерона циркулирует в крови в виде тестостерона, связанного с белком. У мужчин приблизительно 40% связывания происходит с высокоаффинным глобулином, связывающим половые гормоны (SHBG). Остальные 60% слабо связываются с альбумином. Таким образом, в клинических лабораториях можно получить ряд показателей тестостерона. Термин "свободный" тестостерон, используемый в данном описании, относится к части (фракции) тестостерона в крови, который не связан с белком. Термин "общий тестостерон" или "тестостерон", при использовании здесь, означает свободный тестостерон плюс тестостерон, связанный с белком. Термин "биодоступный тестостерон", при использовании здесь, относится к тестостерону, не связанному с SHBG, и включает тестостерон, слабо связанный с альбумином.

Следующая таблица суммирует интервал нормальных концентраций тестостерона для каждой стадии Таннера:

Таблица 1. Уровни тестостерона у лиц мужского пола на стадиях Таннера

Стадия Таннера	Нормальный интервал
I (препубертатная стадия)	от 2 до 23 нг/дл
II	от 5 до 70 нг/дл
III	от 15 до 280 нг/дл
IV	от 105 до 545 нг/дл
V	от 265 до 800 нг/дл

DeGroot, Leslie, Endocrinology, 4<sup>th</sup> Edition, W. B. Saunders Company, New York, 2001.

Следующая таблица суммирует интервал нормальных концентраций гормона в сыворотке у представителей мужского пола в норме по возрастным группам.

Таблица 2. Уровни гормонов у юношей по возрастным группам

Возраст	Гормон	Нормальный интервал
1—11 лет	Общий тестостерон	5 до 50 нг/дл
	Свободный тестостерон	0,6 до 5,7 нг/дл
12-14 лет	Общий тестостерон	10 до 570 нг/дл
	Свободный тестостерон	1,4 до 156 нг/дл
15-17 лет	Общий тестостерон	220 до 800 нг/дл
	Свободный тестостерон	80 до 159 нг/дл

DeGroot, Leslie, Endocrinology, 4<sup>th</sup> Edition, W. B. Saunders Company, New York, 2001

По данным литературы время полужизни тестостерона значительно колеблется в пределах от 10 до 100 мин. Однако исследователи соглашаются, что у нормальных молодых людей уровень циркулирующего в крови тестостерона имеет суточные колебания. Максимальные уровни наблюдаются приблизи-

тельно от 6:00 до 8:00 ч утра, на протяжении всего дня уменьшаются.

Задержка полового созревания у мужчин-подростков (т.е. мальчиков) может являться результатом различных состояний. Например, она может быть следствием общей задержки роста и полового созревания (CDGP), гипергонадотропного гипогонадизма (первичный гипогонадизм) или гипогонадотропного гипогонадизма (вторичный гипогонадизм). Для субъектов, не подвергавшихся воздействию тестостерона, препубертатный статус созревания может быть установлен, помимо всего прочего: (i) по объему яичек  $< 3$  мл и (ii) по концентрации тестостерона  $< 50$  нг/дл.

Гипогонадизм является следствием целого ряда патофизиологических состояний, при которых концентрация тестостерона понижается ниже нормального уровня. Гипогонадальное состояние иногда связано с рядом физиологических изменений, таких как уменьшенная безжировая масса тела, уменьшенная плотность костей, пониженное настроение и сниженные уровни энергии.

Обычно исследователи относят гипогонадизм к одному из трех типов. Первичный гипогонадизм включает тестикулярное нарушение вследствие врожденного или приобретенного анорхизма (отсутствия яичек), синдрома XYY, XX набора хромосом у мужчин, синдрома Нунана, дисгенезии гонад, опухолей клеток Лейдига, неопущения яичек, варикоцеле, синдрома дель Кастильо, криптогонадизма, двустороннего скручивания, синдрома "исчезающих яичек", синдрома Клайнфельтера, химиотерапии, токсического повреждения алкоголем или тяжелыми металлами и вследствие основной болезни (почечная недостаточность, цирроз печени, диабет, дистрофическая миотония). Пациенты с первичным гипогонадизмом демонстрируют неповрежденный (интактный) механизм обратной связи, при котором низкие концентрации тестостерона в сыворотке связаны с высокими концентрациями ФСГ и ЛГ. Однако вследствие повреждения яичек или других нарушений высокие концентрации ЛГ являются неэффективными при стимулировании выработки тестостерона.

Вторичный гипогонадизм касается дефицита идиопатического гонадотропина или ЛГ-рилизинг-гормона. Этот тип гипогонадизма включает синдром Кальмана, синдром Прадера-Лабхарта-Вилли, синдром Лоренса-Муна-Бидля, гипофизарную недостаточность/аденому, синдром Пасквалини, гиперхроматоз, гиперпролактинемию или гипофизарно-гипоталамическое повреждение вследствие опухоли, травмы, облучения или ожирения. Так как пациенты с вторичным гипогонадизмом не демонстрируют интактную обратную связь, низкие концентрации тестостерона не связаны с повышенными уровнями ЛГ или ФСГ. Таким образом, эти мужчины имеют низкие уровни тестостерона в сыворотке, а гонадотропины на уровне от нормального до низкого.

Юношеский с нарушенным половым созреванием, связанным с состояниями, описанными выше, можно лечить андрогенами (например, тестостероном) или анаболическими стероидами.

Юноши с перманентным гипогонадизмом нуждаются в длительном приеме андрогенов. Такое лечение обычно вызывает развитие вторичных половых признаков и увеличение роста. Наиболее общей формой тестостерона, используемой для лечения задержки полового созревания, является инъецируемая форма. Это композиция с замедленным всасыванием, в которой сложный эфир тестостерона (например, тестостерон энантат) растворен в масле и вводится глубоко в ягодичную мышцу каждые несколько недель. Этот режим является болезненным и требует частых визитов к врачу. Инъекции тестостерона также приводят к значительным колебаниям концентраций тестостерона в сыворотке во время интервала между введениями, от более высоких, чем необходимо, сразу после инъекции до более низких, чем необходимо, перед следующей инъекцией. Такие изменяющиеся концентрации во время интервала между введениями осложняют использование концентраций тестостерона в сыворотке в качестве значимого показателя для регулирования дозировок. Галогенированные или метилированные продукты тестостерона для орального приема не популярны в Соединенных Штатах из-за риска печеночных осложнений. Более того, применение анаболических стероидов не способствует увеличению секреции гормона роста, как тестостерон. Таким образом, у каждого из продуктов, используемых для лечения задержки полового созревания, имеются недостатки.

В 2000 г. 1% гель тестостерона был одобрен для заместительной терапии у взрослых мужчин старше 18-летнего возраста для лечения состояний, связанных с дефицитом или отсутствием эндогенного тестостерона (первичный или вторичный гипогонадизм). Результаты исследования тестостерон-заместительной терапии на 73 гипогонадальных мужчинах с применением 5 г 1% геля тестостерона (содержащего 50 мг тестостерона) один раз в день и на 78 гипогонадальных мужчинах с применением 10 г 1% геля тестостерона (содержащего 100 мг тестостерона) один раз в день показали, что 1% гель тестостерона был хорошо переносим и эффективен для увеличения концентраций тестостерона в сыворотке до эугонадальных уровней. Эугонадальные концентрации достигались в пределах нескольких часов во время первого применения у большинства мужчин, и эти концентрации сохранялись вплоть до 180 дней при ежедневном дозировании. Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными явлениями (AE), связанными с применением 1% геля тестостерона, были акне (до 8%); нарушения клинических лабораторных тестов (до 6%), что включает повышенное количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и пониженное количество липидов сыворотки крови; реакции в месте применения (до 5%); расстройство простаты (до 5%) и головная боль (до 4%).

Хотя доказано, что при дозах в пределах 5 г или больше геля тестостерона концентрации тестосте-

рона в сыворотке гипогонадальных взрослых мужчин старше 18-летнего возраста увеличивались до эугональных уровней, не существует соответствующих доказательств в предшествующем уровне техники, что при более низких уровнях доз концентрации тестостерона в сыворотке гипогонадальных юношей меньше 18-летнего возраста будут увеличиваться до эугональных пределов; такие уровни доз нельзя предсказать. Особенно не понятно, каким образом кожа юношей будет адсорбировать гель тестостерона. Как правило, кожа юношей, при функционировании в качестве хранилища, отличается от кожи взрослых мужчин старше 18-летнего возраста. Следовательно, не существует доказательства, что при более низких уровнях доз геля тестостерона, концентрации тестостерона в сыворотке крови гипогонадальных юношей будут увеличиваться безопасным и эффективным образом. Кроме того, поглощение тестостерона из кожного хранилища зависит от метаболизма индивидуума. Метаболизм юношей значительно отличается от метаболизма взрослых мужчин старше 18-летнего возраста.

Гель тестостерона может обеспечить некоторые преимущества при лечении задержки полового созревания у мальчиков подросткового возраста. Самое главное, относительно постоянные концентрации тестостерона в сыворотке, достигнутые с помощью этого продукта, позволят врачу-клиницисту проводить осмысленную оценку концентраций тестостерона в сыворотке, для того, чтобы отрегулировать дозу с целью получения концентрации тестостерона, которая соответствует данной стадии пубертатного развития. Концентрации тестостерона постепенно увеличиваются, так как мальчики переходят от стадии Таннера I (роста лобковых волос) вплоть до стадии Таннера V. Возможность достигнуть постоянных концентраций тестостерона в течение времени и использовать эти концентрации для проведения соответствующего корректирования дозы позволит врачам-клиницистам вызывать вторичное половое развитие и продвигать этих мальчиков через различные стадии полового созревания более физиологичным образом.

Дополнительным соображением при использовании геля тестостерона для лечения задержки полового созревания у мальчиков-подростков является удобство применения. Применение геля не требует, чтобы мальчики посещали врачебный кабинет каждые две-четыре недели, как они должны делать при лечении с помощью инъекций. Это является важным фактором и для мальчиков и для их семей. Наконец, гель должен быть хорошо переносимым в этой популяции. Его использование позволяет избегать боли и дискомфорта, связанного с инъекциями тестостерона, и способствует согласию с планом лечения тестостероном. Риск осложнений на печень, связанных с применением оральных анаболических средств, при этом отсутствует. Гель очень хорошо переносился во взрослой популяции, а реакция на участке нанесения наблюдалась у незначительного количества субъектов.

Таким образом, в данной области техники существует необходимость безопасного и эффективного способа лечения педиатрического гипогонадизма, т.е. низких уровней тестостерона у юношей от девяти(9)- до семнадцати(17)- летнего возраста.

#### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение относится к композициям для лечения препубертатных лиц мужского пола подросткового возраста с недостаточной выработкой тестостерона водно-спиртовой гелевой композицией с тестостероном, которая обеспечивает, среди прочего, желательный фармакокинетический гормональный профиль, и к способам лечения указанных юношей.

#### **Краткий перечень фигур**

Фиг. 1 представляет собой график, показывающий среднее значение наблюдаемой в сыворотке концентрации общего и свободного тестостерона, дигидротестостерона и биодоступного тестостерона в зависимости от времени.

Фиг. 2 представляет собой график, показывающий среднее значение концентраций в сыворотке общего и свободного тестостерона, дигидротестостерона и биодоступного тестостерона с коррекцией по базовому уровню в зависимости от времени.

Фиг. 3 представляет собой график, показывающий средние значения предозовых концентраций тестостерона, наблюдаемые и с коррекцией по базовому уровню.

#### **Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения**

В то время, как настоящее изобретение может быть осуществлено во многих различных формах, некоторые характерные варианты осуществления обсуждаются здесь, с осознанием того, что настоящее раскрытие рассматривается только как пояснение на примере принципов изобретения и не имеет целью ограничивать изобретение показанными вариантами осуществления.

Настоящее изобретение относится к композициям для лечения препубертатных лиц мужского пола подросткового возраста, т.е. между 9- и 17-летним возрастом (включительно), с недостаточной выработкой тестостерона (т.е. педиатрическим гипогонадизмом) с использованием водно-спиртовой гелевой композиции с тестостероном, которая обеспечивает, среди прочего, желательный фармакокинетический гормональный профиль, и к способам, использующим такие композиции для подобного лечения.

Для субъектов, не подвергавшихся воздействию тестостерона, препубертатный статус созревания может быть установлен, помимо всего прочего: (i) по объему яичек < 3 мл и (ii) по концентрации тестостерона < 50 нг/дл.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается способа чрескожного введения тестостерона в водно-спиртовом геле. Гель содержит тестостерон (или производное тестостерона), один или более низших спиртов, таких как этанол или изопропанол; способствующее проникновению средство (усиливающее проникновение), такое как изопропилмиристат; загуститель и воду. Кроме того, настоящее изобретение может необязательно включать соли, смягчающие вещества, стабилизаторы, антибактериальные препараты, ароматизирующие вещества и пропелленты.

Настоящее изобретение также включает наборы, способы, комбинации и фармацевтические композиции для лечения, предотвращения, реверсии (обратного развития), остановки или замедления прогрессирования гипогонадизма или других расстройств, связанных с низкими уровнями тестостерона у субъекта, после того, как гипогонадизм становится клинически очевидным, или лечения симптомов, связанных с или имеющих отношение к гипогонадизму или расстройству, связанному с низким уровнем тестостерона. Субъекту уже может быть поставлен диагноз гипогонадизма и/или низкого уровня тестостерона во время применения, или субъект может находиться под угрозой развития гипогонадизма и/или низкого уровня тестостерона. Настоящее изобретение предпочтительно предназначается для лечения субъектов-подростков до 18-летнего возраста. Даже более предпочтительно настоящее изобретение предназначается для лечения препубертатных субъектов между 9-ти и 17-летним возрастом (включительно).

Термин "производное" относится к соединению, которое получают из другого соединения подобной структуры с помощью замещения одного атома, молекулы или группы другим. Например, атом водорода соединения может быть замещен алкильной группой, ацильной группой, аминогруппой и т.д. с целью получения производного этого соединения.

При использовании здесь, термин "низший спирт", отдельно или в комбинации, означает спиртовой остаток с прямой цепью или разветвленной цепью, содержащий от одного до шести атомов углерода. В одном варианте осуществления низший спирт содержит от одного до четырех атомов углерода, а в другом варианте осуществления низший спирт содержит от одного до трех атомов углерода. Примеры таких спиртовых молекул включают метанол, этанол, этанол USP (т.е. 95% об/об), н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, втор-бутанол и трет-бутанол.

При использовании здесь, термин "низший алкил", отдельно или в комбинации, означает алкильный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от одного до шести атомов углерода. В одном варианте осуществления низший алкил содержит от одного до четырех атомов углерода. Примеры таких радикалов включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

При использовании здесь, термин "этанол" относится к  $C_2H_5OH$ . Он может использоваться как обезвоженный спирт согласно Фармакопее США (USP), спирт USP, или в любой стандартной форме, включая комбинации с разными количествами воды.

Композицию применяют в "фармакологически эффективном количестве". Это означает, что концентрация введенного лекарственного средства такова, что в композиции это приводит к терапевтическому уровню лекарственного средства, доставляемого в течение времени применения лекарственного средства. Такая доставка зависит от некоторого количества переменных, включая период времени, в течение которого следует использовать индивидуальную стандартную дозу, скорость выделения лекарственного средства из композиции, например, тестостерона из геля, площади поверхности места применения и т.д. Например, необходимое количество тестостерона можно определить экспериментально, исходя из скорости прохождения тестостерона через гель и через кожу в случае применения с энхансерами (усилителями, интенсификаторами проникновения) и без них.

Термин "пролекарство" относится к лекарственному средству или соединению, в котором фармакологическое действие (активного лечебного агента) происходит в результате преобразования во время метаболического процесса в организме. Пролекарства в большинстве случаев считаются предшественниками лекарственных средств, потому что после введения субъекту и последующей абсорбции превращаются в активные или более активные виды с помощью некоторых процессов, таких как метаболический процесс. Другие продукты процесса превращения легко выводятся из организма. Обычно на пролекарстве имеется химическая группа, которая делает его менее активным и/или придает свойство растворимости или какое-то другое свойство лекарственному средству. Как только химическая группа отщепляется от пролекарства, образуется более активное лекарственное средство. Пролекарства могут разрабатываться как обратимые производные лекарственного средства и использоваться в качестве модификаторов для усиления транспорта лекарственного средства к сайт-специфичным тканям. В настоящем времени разрабатываются пролекарства для увеличения действительной водорастворимости терапевтического соединения с нацеливанием на области, где вода является главным растворителем. Например, Fedorak, et al., Am. J. Physiol, 269:0210-218 (1995), описывает дексаметазон-бета-D-глюкуронид. McLoed, et al., Gastroenterol., 106:405-413 (1994), описывает дексаметазон-сукцинат-декстраны.. Hochhaus, et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992), описывает дексаметазон-21-сульфобензоат натрий и дексаметазон-21-изоникотинат. Кроме того, J. Larsen и H. Bundgaard [Int. J. 20 Pharmaceutics, 37, 87 (1987)] описывают апробацию N-ацилсульфонамидов как возможных производных пролекарств. J. Larsen et al., [Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988)] описывает апробацию N-метилсульфонамидов как возможных производных

пролекарства. Пролекарства также описаны, например, в Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975). Другие неограничивающие примеры "пролекарств", которые можно использовать в комбинациях и способах настоящего изобретения, включают парекоксиб (пропанамид, N-[[4-(5-метил-3-фенил-4-изоксазолил)фенил]сульфонил]-) и MAG-камптотецин.

В одном варианте осуществления настоящего изобретение относится к способу чрескожного введения тестостерона в водно-спиртовом геле. Гель содержит один или больше низших спиртов, таких как этанол или изопропанол; способствующее проникновению средство; загуститель; и воду. В одном варианте осуществления гель содержит нейтрализованный предшественник анионного полимерного загустителя, предпочтительно нейтрализованный гидроксидным высвобождающим агентом, таким как гидроксид натрия. Кроме того, настоящее изобретение может необязательно включать соли, смягчающие вещества, стабилизаторы, антибактериальные препараты, ароматизирующие вещества и пропелленты.

Изомерные формы и таутомеры описанных соединений и их фармацевтически приемлемые соли включены в способы и фармацевтические композиции настоящего изобретения. Иллюстративными фармацевтически приемлемыми солями являются соли, полученные из муравьиной, уксусной, пропионовой, янтарной, гликолевой, глюконовой, молочной, яблочной, виннокаменной, лимонной, аскорбиновой, глюкуроновой, малеиновой, фумаровой, пировиноградной, аспарагиновой, глутаминовой, бензойной, амино-бензойной, мезиловой, стеариновой, салициловой, п-оксибензойной, фенилуксусной, миндальной, эмбоновой (памовой), метансульфоновой, этансульфоновой, бензолсульфоновой, пантотеновой, толуолсульфоновой, 2-гидроксиэтансульфоновой, сульфаниловой, циклогексиламиносульфоновой, альгиновой, β-гидроксимасляной, галактаровой и галактуроновой кислот.

Неограничивающие примеры средств, способствующих проникновению, включают жирные кислоты C8-C22, такие как изостеариновая кислота, октановая кислота и олеиновая кислота; жирные спирты C8-C22, такие как олеиловый спирт и лауриловый спирт; низшие алкиловые эфиры жирных кислот C8-C22, такие как этилолеат, изопропилмиристат, бутилстеарат и метиллаурат; ди(низшие)алкиловые эфиры C6-C22 двухосновных кислот, такие как дизопропиладипат; моноглицериды жирных кислот C8-C22, такие как глицерилмонолаурат; эфир тетрагидрофурилового спирта и полиэтиленгликоля; полиэтиленгликоль, пропиленгликоль; 2-(2-этоксиэтокси)этанол; монометиловый эфир диэтиленгликоля; алкилариловые эфиры полиэтиленоксида; монометиловые эфиры полиэтиленоксида; диметиловые эфиры полиэтиленоксида; диметилсульфоксид; глицерин; этилацетат; ацетоуксусный эфир; N-алкилпирролидон и терпены.

Загустители (также известные, как желирующие вещества), подходящие для применения в данном изобретении, включают нейтрализованные анионные полимеры, такие как полиакриловая кислота. Предпочтительными являются карбомеры полиакриловой кислоты, особенно изготавливаемые и продаваемые компанией Noveon Inc. of Cleveland, Ohio под торговой маркой Карбопол® (см. информацию на сайте <http://www.noveon.com>, включенном в данное описание путем отсылки.) Особенno предпочтительными являются Carbopol® Ultrez 10, 940, 941, 954, 980, 981, ETD 2001, EZ-2 и EZ-3. Наиболее предпочтительными являются Карбопол® 940 и Карбопол® 980. Другие подходящие анионные полимеры включают карбоксиполиметилен и карбоксиметилцеллюлозу. Также пригодными являются другие известные полимерные загустители, такие как полимерные эмульгаторы Пемулен®, и поликарбофилы Noveon®. Дополнительные загустители, энхансеры и адьюванты обычно можно найти в Remington's The Science and Practice of Pharmacy, Meade Publishing Co., United States Pharmacopeia/National Formulary, которые включены в данное описание путем отсылки.

В одном варианте осуществления композиция содержит предшественник анионного полимерного загустителя, такой как карбомер, который был совмещен с нейтрализующим веществом, выбранным из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксида аммония, гидроксида калия, аргинина, аминометил пропанола, тетрагидроксипропил этилендиамина, триэтаноламина ("ТЕА"), трометамина, кокамина ПЭГ-15, дизопропаноламина и триизопропаноламина или их комбинаций в количестве достаточном для того, чтобы нейтрализовать предшественник анионного полимерного загустителя для образования геля в процессе составления композиции. Подходящие нейтрализующие вещества и их применение с выбранными предшественниками анионного полимерного загустителя раскрыты в "Neutralizing Carbopol® and Remulen® Polymers in Aqueous and Hydroalcoholic Systems," Commercial Brochure TDS-237 (October 1998) by Noveon Inc. of Cleveland, Ohio, включенных в данное описание путем отсылки.

В другом варианте осуществления композиция настоящего изобретения доставляет субъекту от около 0,5 до около 50 мг тестостерона, или его эквивалента, на каждую единицу дозировки. В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиция доставляет субъекту от около 5 до около 25 мг тестостерона или его эквивалента, на каждую единицу дозировки. В еще одном варианте осуществления композиция настоящего изобретения доставляет субъекту от около 5 до около 15 мг тестостерона, или его эквивалента, на каждую единицу дозировки. В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиция доставляет субъекту от около 15 до около 25 мг тестостерона, или его эквивалента, на каждую единицу дозировки. В еще одном варианте осуществления композиция настоящего изобретения доставляет субъекту от около 25 до около 50 мг тестостерона, или его эквивалента, на каждую единицу дозировки.

ницу дозировки. Таким образом, например, гель тестостерона, мазь, крем или пластырь, разработанный для применения один раз в день, может содержать около 5 мг, или около 15 мг, или около 25 мг, или около 50 мг тестостерона. В одном варианте осуществления композиция представляет собой гель, мазь, крем или пластырь и содержит тестостерон; способствующее проникновению средство, такое как изопропилмиристат; загуститель, такой как нейтрализованный карбомер; низший спирт, такой как этанол или изопропанол; и воду. В другом варианте осуществления композиция представляет собой гель, мазь, крем или пластырь и содержит следующие вещества в процентах, приблизительно.

Таблица 3. Состав композиции с тестостероном

Вещество	Количество (масс./масс.)
Тестостерон	0,01- 15%
Способствующее проникновению средство	0,01-50%
Желирующее вещество	0,01-50%
Низший спирт	30-98%
Очищенная вода (qs)	До 100%

В другом варианте осуществления композиция содержит предшественник анионного полимерного загустителя, такой как карбомер, который объединяют с нейтрализующим веществом, в количестве достаточном для образования геля в процессе составления композиции.

В еще одном дополнительном варианте осуществления композиция содержит предшественник анионного полимерного загустителя, такой как карбомер, который объединен с нейтрализующим веществом, которое является водным раствором гидроксида натрия, таким как 0,1 N гидроксид натрия, или 1,5 N гидроксид натрия или 2,0 N гидроксид натрия или любым другим подходящим сильным водным раствором в количестве, достаточном для образования геля. В одном варианте осуществления композицию приготавливали с использованием примерно между 1,0 и 10,0% 0,1 N гидроксида натрия. Соответственно, могут быть применены варианты осуществления, использующие любой процент в пределах примерно между 1,0 и 10,0% 0,1 N NaOH, такой как, например, 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0 или 10,0% 0,1 N NaOH.

В одном варианте осуществления в 100 г композиции гель, мазь, крем или пластырь может содержать от около 0,01 до около 15 г тестостерона, от около 0,01 до около 50 г способствующего проникновению средства, от около 0,1 до около 50 г желирующего вещества и от около 30 до около 98 г низшего спирта. В другом варианте осуществления на 100 г композиции гель, мазь, крем или пластырь может содержать от около 0,1 до около 10 г тестостерона, от около 0,1 до около 5 г способствующего проникновению средства, от около 0,1 до около 5 г желирующего вещества и от около 45 до около 90 г низшего спирта и воды.

В другом варианте осуществления композиция содержит от около 0,75 до около 1,2% (мас./мас.) тестостерона; от около 0,6 до около 1,2% (мас./мас.) изопропилмиристата; от около 60 до около 80% (мас./мас.) спирта, выбранного из группы, состоящей из этанола и изопропанола; достаточное количество загустителя для придания композиции вязкости выше примерно 9000 сП и воду.

В некотором варианте осуществления вязкость композиции настоящего изобретения составляет от около 9000 до около 29000 сП. Соответственно, вязкость композиции настоящего изобретения может быть какой угодно между от около 9000 и 29000 сП, такой как, например, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 21000, 22000, 23000, 24000, 25000, 26000, 27000, 28000 или 29000 сП.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения композицию получают смешиванием около 1,0% (мас./мас.) тестостерона; от около 0,6 до около 1,4% (мас./мас.) изопропилмиристата; от около 67 до около 74% (мас./мас.) спирта; от около 0,6 до около 1,4% (мас./мас.) карбомера; от около 6,5 до около 7,5% (мас./мас.) 0,1 N NaOH и дополнительной воды.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения композицию получают смешиванием от около 0,9 до 1,1% (мас./мас.) тестостерона; от около 0,4 до около 0,6% (мас./мас.) изопропилмиристата; от около 68 до около 73% (мас./мас.) этанола; от около 0,85 до около 0,95% (мас./мас.) карбомера; от около 4,6 до около 4,9% (мас./мас.) 0,1 N NaOH и дополнительной воды.

В разных случаях может быть предпочтительно применение более высоких концентраций тестостерона. Следовательно, в еще одном варианте осуществления настоящего изобретения композицию получают смешиванием от около 1,15 до около 1,8% (мас./мас.) тестостерона; от около 0,6 до около 1,2% (мас./мас.) изопропилмиристата; от около 60 до около 80% (мас./мас.) этанола; от около 0,6 до около 1,4% (мас./мас.) карбомера и дополнительной воды.

В другом примере композиция может дополнительно содержать нейтрализующее вещество, которое находится в водном растворе гидроксида натрия, таким как 0,1 N гидроксид натрия или 1,5 N гидроксид натрия или 2,0 N гидроксид натрия или любым другим подходящим сильным водном растворе в количестве, достаточном для образования геля. В одном варианте осуществления композицию приготавливали с использованием примерно между 1,0 и 10,0% 0,1 N гидроксида натрия. В соответствии с этим, могут быть применены варианты осуществления, использующие любой процент между около 1,0 и около

10,0% 0,1 N NaOH, такой как, например, 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0; 9,0 или 10,0% 0,1 N NaOH. Следовательно, в другом варианте осуществления композицию получают смешиванием от около 1,15 до 1,8% (мас./мас.) тестостерона; от около 0,6 до около 1,2% (мас./мас.) изопропилмиристата; от около 60 до около 80% (мас./мас.) этанола; от около 0,6 до около 1,4% (мас./мас.) карбопола; от около 6,5 до около 7,5% (мас./мас.) 0,1 N NaOH; и дополнительной воды.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция включает тестостерон в водно-спиртовом геле. Концентрация тестостерона в геле может изменяться. Например, тестостерон может присутствовать в концентрации около 0,1, около 0,2, около 0,3, около 0,4, около 0,5, около 0,6, около 0,7, около 0,8, около 0,9, около 1, около 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,7, около 1,8, около 1,9, около 2, около 2,1, около 2,2, около 2,3, около 2,4, около 2,5, около 2,6, около 2,7, около 2,8, около 2,9, около 3, около 3,1, около 3,2, около 3,3, около 3,4, около 3,5, около 3,6, около 3,7, около 3,8, около 3,9, около 4, около 4,1, около 4,2, около 4,3, около 4,4, около 4,5, около 4,6, около 4,7, около 4,8, около 4,9, около 5, около 5,1, около 5,2, около 5,3, около 5,4, около 5,5, около 5,6, около 5,7, около 5,8, около 5,9, около 6, около 6,1, около 6,2, около 6,3, около 6,4, около 6,5, около 6,6, около 6,7, около 6,8, около 6,9, около 7, около 7,1, около 7,2, около 7,3, около 7,4, около 7,5, около 7,6, около 7,7, около 7,8, около 7,9, около 8, около 8,1, около 8,2, около 8,3, около 8,4, около 8,5, около 8,6, около 8,7, около 8,8, около 8,9, около 9, около 9,1, около 9,2, около 9,3, около 9,4, около 9,5, около 9,6, около 9,7, около 9,8, около 9,9, или около 10% (мас./мас.) композиции. Энхансер в данном варианте осуществления включает изопропилмиристат, который может присутствовать в концентрации около 0,5, около 0,65, около 0,75, около 0,85, около 0,95, около 1, около 2, около 3, около 4 или около 5% (мас./мас.) композиции. Фармацевтическая композиция также включает спирт C1-C4, присутствующий в концентрации около 70, около 71, около 71,4, около 71,8, около 72, около 72,3, около 72,5, около 72,7, около 73, около 73,5, около 74, около 74,5, около 75 или около 75% (мас./мас.) композиции. Кроме того, фармацевтическая композиция включает полиакриловую кислоту и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве желирующего вещества. В одном варианте осуществления желирующее вещество является полиакриловой кислотой, присутствующей в концентрации около 1% (мас./мас.) композиции.

Один такой гель тестостерона только недавно стал доступен в Соединенных Штатах под торговой маркой AndroGel® by Unimed Pharmaceuticals, Inc., Marietta, Georgia, правопреемник данной заявки. В одном варианте осуществления гель состоит из следующих веществ, в приблизительных количествах.

Таблица 4. Состав AndroGel®

Вещество	Количество (масс./масс.) на 100 г геля
Тестостерон	1,0 г
Карбопол 980	0,90 г
Изопропилмиристат	0,50 г
0,1 N NaOH	4,72 г
Этанол (96% об/об)	71,4 г*
Очищенная вода (qs)	До 100 г

\* Соответствует 67 г этанола

Специалисту в данной области техники понятно, что компоненты данной композиции могут изменяться в количествах, еще продолжающих оставаться в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Например, композиция может содержать около 1% (мас./мас.) тестостерона, около 0,9% (мас./мас.) карбопола 980, около 0,5% (мас./мас.) изопропилмиристата, около 4,72% (мас./мас.) 0,1 N NaOH, около 71,4% (об/об) этанола (чистота около 96%) и очищенной воды до 100%. В разных случаях может быть предпочтительным использование более высоких концентраций тестостерона. Следовательно, в другом примере композиция может содержать от около 1,15 до около 1,8% (мас./мас.) тестостерона, от около 0,6 до около 1,4% (мас./мас.) карбопола 980, от около 0,6 до около 1,2% (мас./мас.) изопропилмиристата, от около 6,5% (мас./мас.) до около 7,5% 0,1 N NaOH, от около 60 до около 80% (об/об) этанола (чистота около 96%) и очищенной воды до 100%. В другом примере композиция может содержать от около 0,1 до около 10,0 г тестостерона, от около 0,1 до около 5,0 г карбопола, от около 0,1 до около 5,0 г изопропилмиристата и от около 30,0 до около 98,0 г этанола.

В еще одном варианте осуществления композиция включает тестостерон в количестве больше чем 0,01%; средство, способствующее проникновению, в количестве больше чем около 0,1%; загуститель в количестве больше чем около 0,1%, и низший спирт в количестве больше чем около 30% мас./мас., композиции.

Гель намазывают или наносят на область кожи субъекта и дают ему высохнуть. Гель высыхает быстро, т.е. в течение примерно от 30 с до около 3 мин после нанесения. Например, гель наносят на участок кожи, например, на верхнюю часть наружной поверхности бедра и/или боковую поверхность таза (и бедра) один раз в день. После нанесения геля субъекту необходимо помыть руки. Применение геля дает в результате увеличенный уровень тестостерона, имеющий желательный фармакокинетический профиль, который является эффективным для лечения или предотвращения гипогонадизма и/или низкого уровня

тестостерона, или симптомов, связанных с или имеющих отношение к гипогонадизму и/или низкому уровню тестостерона у субъекта. Таким образом, композиция пригодна для лечения ряда состояний или болезней и у подростков младше 18-летнего возраста и у взрослых 18-летнего возраста и старше.

В одном варианте осуществления настоящего изобретение использует упаковку, имеющую полимерное покрытие, совместимое с компонентами геля тестостерона, как описано ниже. Упаковка может содержать одну дозу или множество доз.

В другом варианте осуществления способы и композиции применяют состав, который высвобождается из жесткого многодозового контейнера (например, с ручным насосом), имеющего упаковку из фольги, большую по размеру, например, из композиции, находящейся внутри контейнера. Такие большие упаковки также могут иметь полимерное покрытие, как вышеупомянутое. В одном варианте осуществления многодозовый контейнер включает безвоздушный насос, который содержит покрытый полимером мешочек из фольги внутри канистры с вставленным ручным насосом. В одном варианте осуществления, покрытый полимером мешочек из фольги содержит 44 или 88 г продукта. В одном варианте осуществления насос способен раздать в общем количестве около 75 г геля. В одном варианте осуществления насос заправляют перед применением, как, например, перед полным нажатием насоса три раза и выбрасыванием геля. В одном варианте осуществления насос содержит достаточно продукта для заправки и установления определенного количества точных доз. В одном варианте осуществления каждое полное нажатие насоса доставляет 1,25 г геля тестостерона. В этом варианте доза геля 3,75 г требует 3 нажатия насоса. Доза геля 5 г требует 4 нажатия насоса. Доза геля 7,5 г требует 6 нажатий насоса. Доза геля 10 г требует 8 нажатий насоса и так далее. Конечно, каждое нажатие насоса может доставить какое-либо количество геля тестостерона, необходимого для доставки желательной дозы. Действительно, в другом варианте осуществления каждое полное нажатие насоса доставляет 0,5 г геля тестостерона. В этом варианте для доставки дозы геля 5 г будет требоваться 10 нажатий насоса, и так далее. Размер мешочка, освобожденное количество и объем доставки на нажатие не ограничиваются этими вариантами осуществления и могут быть изменены или установлены для обеспечения потребностей популяции пациентов.

В патентах США № 6,503,894, опубликованных патентных заявках США 2002/0183296, 2003/0022877, 2003/0050292, 2003/0139384, 2003/0232072, 2004/0002482, 2004/0092494 и патентных заявках сер. № 09/703753, 10/787071, 10/825540, 10/828678, 10/829618, 10/867435, 10/924421 и 10/925421, которые полностью включены в данное описание путем отсылки, было показано и обсуждено, что чрезкожное применение тестостерона с использованием AndroGel® у гипогонадальных мужчин дает в результате улучшенные уровни тестостерона, настроения, либидо и сексуальной способности. Как раскрыто здесь, теперь обнаружили, что AndroGel® также можно использовать для лечения педиатрического гипогонадизма.

Способы и композиции настоящего изобретения предоставляют улучшенные варианты для лечения, предотвращения, реверсии, остановки или замедления прогрессирования гипогонадизма или другого расстройства, связанного с низким уровнем тестостерона у субъекта, например, у юноши между 9-ти и 17-летним возрастом (включительно), по сравнению с доступными в настоящее время способами лечения.

В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию настоящего изобретения вводят один, два или три раза в день, или столько раз, сколько необходимо для достижения желательного терапевтического эффекта. В другом варианте осуществления композицию настоящего изобретения вводят один, два или три раза в день через день. В другом варианте осуществления композицию настоящего изобретения вводят один, два или три раза в день еженедельно, каждые две недели или ежемесячно.

В одном варианте осуществления терапевтически эффективная доза составляет между около 0,5 и меньше около 5,0 г, предпочтительно между около 0,5 и 2,5 г.

Композиция способна высвободить стероид после нанесения композиции на кожу со скоростью и продолжительностью, которая доставляет в одном варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере около 10 мкг стероида в день в сыворотку крови субъекта.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиция способна высвободить тестостерон после нанесения композиции на кожу субъекта со скоростью и продолжительностью, при которой достигается циркулирующая концентрация тестостерона в сыворотке больше чем около 100 нг/дл сыворотки.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиция способна высвободить тестостерон после нанесения композиции на кожу субъекта со скоростью и продолжительностью, при которой достигается циркулирующая концентрация общего тестостерона в сыворотке больше чем около 100 нг/дл сыворотки, в течение периода времени, начинающегося около 0,5 ч после введения и заканчивающегося около 24 ч после введения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения после введения композиции полученная  $C_{max}$  составляет между около 100 и 1000 нг/дл.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиция предоставляет субъекту во

время суточного введения дозу от около 0,5 до около 2,5 г, такую как, например, около 0,5 г, или около 1,5 г, или около 2,5 г. Также можно ввести любую другую подходящую дозу.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения нуждающийся в лечении субъект имеет уровень тестостерона в сыворотке перед первым применением (предварительная обработка) композиции настоящего изобретения меньше чем около 100 нг/дл. В другом варианте осуществления настоящего изобретения нуждающийся в лечении субъект имеет уровень тестостерона в сыворотке перед первым применением (предварительная обработка) композиции настоящего изобретения меньше, чем нормальный интервал у юноши на стадии Таннера II, т.е. меньше чем между около 5 и около 70 нг/дл, как показано в табл. 1.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения после по меньшей мере примерно 30 дней ежедневного применения композиции настоящего изобретения концентрация тестостерона в сыворотке у субъекта составляет по меньшей мере от около 100 до около 1000 нг/дл, например, от около 100 до около 500 нг/дл, от около 200 до около 300 нг/дл, от около 200 до около 400 нг/дл или от около 200 до около 500 нг/дл.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения после суточного применения композиции настоящего изобретения общая концентрация тестостерона у субъекта составляет больше чем около 100 нг/дл. В одном варианте осуществления общая концентрация тестостерона в сыворотке у субъекта составляет больше чем около 200, около 300, около 400 или около 500 нг/дл. В одном варианте общую концентрацию тестостерона измеряют после 24 ч применения. В одном варианте общую концентрацию тестостерона измеряют позднее чем через 2 дня после ежедневного применения, например после 10, 14, 20 или 30 дней.

В одном варианте осуществления способов, наборов, комбинаций и композиций настоящего изобретения, композицию настоящего изобретения вводят субъекту один раз, два раза или три раза в день в течение по меньшей мере около 4 дней. В одном варианте осуществления композицию вводят один раз в день.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует истолковывать как ограничивающие каким-либо образом. Содержания всех приведенных ссылок на протяжении всей заявки включены в данное описание путем отсылки. При осуществлении на практике настоящего изобретения используют, если не указано иначе, традиционные методы фармакологии и фармацевтики, которые находятся в пределах компетенции квалифицированного специалиста в данной области техники.

### Пример

Пример 1. Фармакокинетическая оценка геля тестостерона (1%) у препубертатных лиц мужского пола подросткового возраста.

### Цели

Оценить стационарную концентрацию тестостерона в сыворотке, фармакокинетические характеристики (РК) и безопасность и переносимость 1% геля тестостерона у препубертатных лиц мужского пола подросткового возраста с недостаточной выработкой тестостерона. Первичная оценка РК характеристик была основана на устойчивых параметрах РК, определенных по концентрациям общего тестостерона в сыворотке.

### Методы

Композиции: AndroGel®, 1% тестостерон, был изготовлен и поставлен компанией Solvay Pharmaceuticals, Inc.

#### Постановка исследования:

Проведено многоцентровое открытое исследование с возрастающими дозами при участии 18 препубертатных мальчиков подросткового возраста. Была одна лечебная группа и три периода лечения (Лечебный период 1, 2 и 3), в течение которых субъекты применяли одну из трех возрастающих доз 1% геля тестостерона (0,5; 1,5 и 2,5 г, содержащие 5, 15 и 25 мг тестостерона, соответственно) в течение 4 последовательных дней. Каждый период лечения был отделен периодом выведения до 14 дней.

Схема плана исследования показана в табл. 5.

Таблица 5

Фаза фармакокинетической оценки						
Скрининг	Базовый уровень	Лечебный период 1: 0,5 г геля тестостерона 1%	Период выведения 1	Лечебный период 2: 1,5 г геля тестостерона 1%	Период выведения 2	Лечебный период 3: 2,5 г геля тестостерона 1%
Дни -14 до -1	День 0	Визит 14 дня	Не больше, чем 14 дней	Визит 24 дня	Не больше, чем 14 дней	Визит 3 4 дня

#### Лечение:

В этом исследовании использовали три разные дозы 1% геля тестостерона (0,5; 1,5 и 2,5 г), которые вводили местно во время трех периодов лечения, как указано в табл. 6. Использовали 1% гель тестосте-

рона в многодозовых флаконах с присоединенным насосом для подачи 0,5 г 1% геля тестостерона, как показано в табл. 6.

Таблица 6. Установление дозы геля тестостерона

Доза геля тестостерона (1%)		
Лечебный период 1: 0,5 г (5 мг тестостерона) 1 дозирующее срабатывание, (отмеряющее дозу нажатие)	Лечебный период 2: 1,5 г (15 мг тестостерона) 3 нажатия, отмеряющих дозу	Лечебный период 3: 2,5 г (25 мг тестостерона) 5 нажатий, отмеряющих дозу

Каждый субъект получал одну дозу 1% геля тестостерона в течение каждого 4-дневного периода с 14-дневным периодом выведения между лечением. Исследуемое лекарственное средство применяли местно один раз в день утром. Следующая таблица перечисляет ингредиенты, использованные для получения исследуемой композиции.

Таблица 7. Ингредиенты, смешанные для получения исследуемой композиции (% мас./мас.).

Компонент	Функция	Количество (масс./масс.) на 100 г
Тестостерон	Активный фармацевтический ингредиент	1,0 г
Спирт (95% об/об)*	Энхансер абсорбции	71,4 г
Изопропилмиристат	Энхансер абсорбции	0,50 г

Компонент	Функция	Количество (масс./масс.) на 100 г
Карбопол 980	Предшественник загустителя	0,90 г
0,1 N гидроксид натрия	Нейтрализующее средство	4,72 г
Очищенная вода (qs)	Растворитель	до 100 г

\*Эквивалентно примерно 68,1% абсолютного спирта в композиции.

#### Основные критерии включения

- (а) Родитель субъекта или законный опекун подписал информированное согласие, а субъекты подписали согласие по местным законам.
- (б) Лица мужского пола 13-17-летнего возраста, включительно, с первичным или вторичным гипогонадизмом или CDGP.
- (с) Для субъектов, не подвергшихся действию тестостерона, препубертатный статус созревания устанавливали: (i) по объему яичек < 3 мл и (ii) по концентрации тестостерона < 50 нг/дл.
- (д) Костный возраст по меньшей мере 10,5 лет.
- (е) Гемоглобин по меньшей мере 12 г/дл и гематокрит по меньшей мере 36%.

#### Субъекты

Всего было включено в исследование семнадцать (17) препубертатных мальчиков подросткового возраста, которые предоставили данные для оценки концентрации в сыворотке при уровне доз 0,5 и 1,5 г/день. Четыре из 17 субъектов не завершили исследование при уровне дозы 2,5 г/день из-за достижения значений тестостерона в сыворотке больше чем 200 нг/дл. Следовательно, данные по концентрации в сыворотке при уровне дозы 2,5 г/день были предоставлены тринадцатью (13) субъектами. Субъекты, которые прекратили участие из-за достижения уровня тестостерона в сыворотке 200 нг/дл, считались завершившими вследствие достижения определенной протоколом верхней границы 200 нг/дл. Из семнадцати (17) субъектов, вступивших в исследование, у тринадцати (13) субъектов был диагностирован первичный или вторичный гипогонадизм, а у четырех (4) субъектов был диагностирован CDGP.

#### Демографические данные участников исследования

Табл. 8 представляет суммарную статистику по демографическим данным и базовым характеристикам для всех субъектов.

Таблица 8. Демографические характеристики всех субъектов

Параметр	Статистика	Популяция субъектов		
		CDGP	Гипогонадальные	Все субъекты
Возраст	n Среднее (SD)	4 14,5 (1,29)	13 14,8 (1,57)	17 14,8 (1,48)
Расовая принадлежность	n	4	13	17
Белая	n (%)	4 (100)	9 (69,2)	13 (76,5)
Черная или Афроамериканец	n (%)	0	1 (7,7)	1 (5,9)
Американский индеец или уроженец Аляски	n (%)	0	0	0
Азиат	n (%)	0	0	0
Коренной гаваец или уроженец островов Тихого океана	n (%)	0	0	0
Две или больше рас	n (%)	0	0	0
Неизвестная	n (%)	0	3(23,1)	3(17,6)
Этническая принадлежность	n	4	13	17
Испанец или латиноамериканец	n (%)	0	3(23,1)	3(17,6)
Не испанец или латиноамериканец	n (%)	4(100)	10(76,9)	14 (82,4)
Рост (см)	n Среднее (SD)	4 162,5 (15,24)	13 166,1 (12,18)	17 165,3 (12,54)
Вес (кг)	n Среднее (SD)	4 55,5 (21,78)	13 61,8 (12,71)	17 60,3 (14,75)

Примечание: Процентные содержания рассчитывались, исходя из количества субъектов, которых получали исследуемое лекарственное вещество.

Примечание: О трех субъектах сообщалось, что они относятся к смешанной расе, однако, страница CRF по демографическим данным была изменена во время исследования: от регистрации расы (включая категорию Испанец) на регистрацию и расы и этнической принадлежности. Об этих субъектах было сообщено как о принадлежащих к Испанской расе, а потом это было зарегистрировано как Испанская или Латиноамериканская этническая принадлежность, а раса была зарегистрирована как смешанная.

### Методики и оценки

#### Назначение доз:

Применили три возрастающие дозы 1% геля тестостерона (0,5, 1,5 и 2,5 г, содержащие 5, 15 и 25 мг тестостерона, соответственно) один раз в день в течение четырех последовательных дней с периодами выведения между каждой дозой. Субъектам было дано указание промывать место нанесения геля водой с мылом через 8-10 ч после нанесения каждой дозы.

Период выведения определяли как период между днем после последнего нанесения исследуемого лекарственного средства в последний визит периода лечения и днем перед первым нанесением в следующий лечебный визит (включительно). Каждый период лечения был отделен периодом выведения вплоть до 14 дней.

#### Отбор образцов для фармакокинетики:

Образцы крови для фармакокинетических (PK) измерений концентраций общего, биодоступного и свободного тестостерона и общего DHT отбирали за пять минут до нанесения геля тестостерона 1% (предоза) и через 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после применения на день 4 периодов лечения 1, 2 и 3. Образцы также собирали в те же самые заданные моменты времени на день 0, который был днем перед первой дозой, исходя из "намеченного времени дозирования" в течение периодов лечения. Необязательные образцы крови могли быть отобраны между 2 и 12 ч после применения 1% геля тестостерона на день 1 периодов лечения 1, 2 и 3.

#### Биоаналитический метод:

Измерения общего, свободного и биодоступного тестостерона, также как и общего DHT, E2, FSH, LH и SHBG были выполнены в Esoterix Laboratory Services, 4301 Lost Hills Road, Calabasas Hills, CA 91301.

### Критерии оценки

Безопасность: Основные показатели состояния организма, ЭКГ, медицинский осмотр, клинические лабораторные анализы (включая измерение ПСА), DRE и IPSS, безопасные анализы тестостерона и гематокрита.

#### Фармакокинетические исследования:

Концентрации в сыворотке (т.е. наблюдаемые концентрации) общего, свободного и биодоступного тестостерона и общего DHT были суммированы описательно (количество (n), среднее, среднеквадратичное отклонение (SD), CV%, минимум, максимум, медиана и геометрическое среднее значение) для каждого периода отбора проб на базовом уровне (день 0) и для каждого периода лечения (на день 4 периодов лечения 1, 2 и 3). Дополнительно, концентрации с коррекцией по базовому уроню для каждого периода лечения общего, свободного и биодоступного тестостерона и общего DHT были также обобщены описательно. Сводные данные были представлены для всех субъектов (17 субъектов), субъектов с гипогонадизмом (13 субъектов) и субъектов с CDGP (4 субъекта) отдельно. Фармакокинетические параметры включали следующие:

(a) AUC<sub>0-24,ss</sub>: площадь под кривой от 0 до 24 ч, определенная по линейной формуле трапеций; для вычисления AUC требовались данные четырех точек (минимум); иначе показатель AUC считали отсутствующим;

(b) C<sub>max,ss</sub>: максимальная концентрация, наблюдаемая в течение 24-часового интервала между дозами;

(c) t<sub>max,ss</sub>: время, когда наблюдается C<sub>max</sub>;

(d) C<sub>min,ss</sub>: самая низкая концентрация, наблюдаемая в течение 24-часового интервала между дозами;

(e) t<sub>min,ss</sub>: время, когда наблюдается C<sub>min</sub>;

(f) C<sub>avg,ss</sub>: усредненная во времени концентрация в течение 24-часового интервала дозирования, определяемая как AUC<sub>0-24/24</sub>;

(g) Индекс флуктуации: величина изменения сывороточной концентрации в течение одного дня, вычисляемая как (C<sub>max</sub>-C<sub>min</sub>)/C<sub>avg</sub>.

### Статистические методы

Для того чтобы дать общее описание исследованных субъектов и общее представление о фармакокинетике и безопасности результатов, представлена сводная статистика по некоторым данным, собранным в течение этого исследования. Дискретные переменные суммированы посредством представления числа и процентного количества субъектов в каждой категории. Непрерывные переменные обобщены с использованием n, среднего, SD, медианы, минимального значения и максимального значения.

### Скрининг базовых уровней тестостерона

При скрининге все субъекты, ранее не подвергавшиеся воздействию тестостерона, имели концентрации тестостерона <50 нг/дл, подтверждая их гипогонадальный статус перед обработкой исследуемым лекарственным препаратом. Приблизительно две трети из всех субъектов не подвергались терапии андрогенами до вступления в исследование (11 субъектов, 64,7%). Табл. 9 представляет скрининг базовых концентраций гормона в сыворотке для всех субъектов.

Таблица 9. Базовые характеристики для всех субъектов

Параметр	Популяция			
	Статистика	CDGP	Гипогонадальная	Все субъекты
Подвергался ли субъект терапии андрогенами до вступления в исследование				
Да	n (%)	3 (75,0%)	8 (61,5%)	11 (64,7%)
Нет	n (%)	1 (25,0%)	5 (38,5%)	6 (35,3%)
Концентрации гормона в сыворотке				
Общий тестостерон (нг/дл)	n	4	13	17
	Среднее (SD)	97,3 (97,80)	62,3 (118,90)	70,5 (112,38)
	Медиана	85,0	17,0	19,0
	Пределы	3,0, 216,0	3,0, 421,0	3,0, 421,0

Параметр	Популяция			
	Статистика	CDGP	Гипогонадальная	Все субъекты
Свободный тестостерон (нг/дл)	n	4	13	17
	Среднее (SD)	6,4 (6,17)	7,8 (12,91)	7,5 (11,51)
	Медиана	5,5	2,5	2,5
Пределы	0,5, 14,0	0,7, 38,0	0,5, 38,0	
	Общий DHT (нг/дл)	n	13	17
	Среднее (SD)	14,9 (13,19)	8,1 (9,71)	9,7 (10,59)
Медиана	12,8	4,9	5,4	
	Пределы	2,0, 32,0	2,0, 36,0	2,0, 36,0
	Пределы	2,0, 32,0	2,0, 36,0	2,0, 36,0

Примечание: Процентные содержания рассчитывались, исходя из количества субъектов, которые получали исследуемое лекарственное вещество,

Среднее значение общей концентрации в сыворотке составляло 70,5 нг/дл, но оказывается, что среднее значение отклоняется, поскольку медиана общей концентрации в сыворотке составляла 19,0 нг/дл.

Фармакокинетические и фармакодинамические результаты. Из 17 субъектов, включенных в исследование, 13 субъектов завершили все три периода лечения (лечение 0,5; 1,5 и 2,5 г 1% геля тестостерона). Четыре субъекта не завершили последний период лечения, так как у них концентрация тестостерона в сыворотке достигла уровня > 200 нг/дл.

Данные по зависимости концентрация тестостерона от времени. Фиг. 1 показывает наблюдаемые профили среднего значения концентрации для общего, свободного, биодоступного тестостерона и общего DHT для всех лечебных групп. Фиг. 2 показывает профили отрегулированных по базовому уровню средних концентраций для общего, свободного, биодоступного тестостерона и общего DHT для всех лечебных групп.

Как видно из фиг. 1 и 2, наблюдалось дозозависимое увеличение концентраций общего тестостерона (наблюдаемого) по сравнению с полным (entire) профилем зависимости концентрация-время с каждым увеличением дозы (0,5, 1,5 и 2,5 г 1% геля тестостерона, содержащего 5, 15 и 25 мг тестостерона, соответственно). При всех уровнях доз геля тестостерона концентрации общего тестостерона были заметно увеличены по сравнению с базовыми. Профили средних значений концентрации в зависимости от времени были достаточно ровными, показывая, что концентрации тестостерона сохранялись на достаточно постоянных уровнях на протяжении всего дня. Концентрации через 24 ч после дозы были сравнимы с преддозовыми в каждой дозовой группе, за исключением дозовой группы 2,5 г, предполагая, что общие концентрации тестостерона были характерными для стационарных состояний на день 4. Среднее значение концентрации через 24 ч после дозы для лечебной группы 2,5 г было выше, чем перед дозой, и это могло быть вследствие вклада ненормальной общей концентрации тестостерона от субъекта 201/2004, которая была от 2 до 5 раз выше, чем у остальных субъектов в той же самой лечебной группе. Профили наблюдаемых концентраций для свободного и биодоступного тестостерона и общего DHT приблизительно соответствовали результатам, наблюдаемым для общего тестостерона. 'Отрегулированные по базовому уровню' профили зависимостей концентрация-время для всех лечебных групп и для всех анализируемых соединений были сходны. Фиг. 3 показывает преддозовые уровни наблюдаемого и отрегулированного по базовому уровню общего тестостерона для всех лечебных периодов до лечения 1% гелем тестостерона в количестве 0,5 г, 1,5 г и 2,5 г. В общем, средние преддозовые концентрации увеличивались с увеличением дозы.

#### Фармакокинетические параметры

Таблица 10 суммирует наблюдаемые РК параметры для общего тестостерона, свободного тестостерона и общего DHT после лечения.

Таблица 10. Сводная информация о наблюдаемых фармакокинетических параметрах у всех субъектов после лечения

Анализируемое соединение	Параметр	Среднее арифметическое (SD)		
		0,5 г (n=17)	1,5 г (n=17)	2,5 г (n=13)
Общий Т	$C_{max,ss}$ (нг/дл)	211,3 (147)	361,0 (217,8)	492,8 (291,7)
	$C_{avg,ss}$ (нг/дл)	140,5 (111,7)	241,8 (133,70)	326,0 (188,0)
	$t_{max,ss}$ (h) <sup>[a]</sup>	2,00 (0,0-24,03)	4,00 (0,00-24,25)	12,08 (0,0-24,0)
	$AUC_{0-24,ss}$ (нг*л/дл)	3372 (2683)	5808 (3220)	7853 (4511)
Свободный Т	$C_{max,ss}$ (нг/мл)	31,80 (22,47)	53,94 (29,47)	86,31 (62,44)
	$C_{avg,ss}$ (нг/мл)	19,67 (15,01)	34,93 (15,68)	53,73 (42,76)
	$t_{max,ss}$ (h) <sup>[a]</sup>	2,00 (0,0-24,03)	4,00 (0,00-24,25)	12,00 (0,0-24,0)
	$AUC_{0-24,ss}$ (нг*л/мл)	472,4 (361,0)	839,2 (376,8)	1294 (1027)
Общий DHT	$C_{max,ss}$ (нг/дл)	31,71 (17,15)	53,29 (38,78)	76,31 (43,58)
	$C_{avg,ss}$ (нг/дл)	21,94 (12,20)	40,50 (26,34)	54,03 (33,87)
	$t_{max,ss}$ (h) <sup>[a]</sup>	8,00 (0,0-25,00)	12,00 (0,00-24,25)	12,00 (0,0-24,0)
	$AUC_{0-24,ss}$ (нг*л/дл)	527,2 (293,3)	974,4 (637,8)	1301 (813)
Биодоступный Т	$C_{max,ss}$ (нг/дл)	59,70 (44,82)	100,4 (63,0)	163,3 (125,1)
	$C_{avg,ss}$ (нг/дл)	37,11 (29,23)	61,70 (30,84)	102,1 (89,6)
	$t_{max,ss}$ (h) <sup>[a]</sup>	2,00 (0,0-24,03)	4,00 (0,0-24,25)	12,0 (0,0-24,0)
	$AUC_{0-24,ss}$ (нг*л/дл)	889,8 (700,3)	1428 (742)	2462 (2158)

[a] Оценка представляет собой медиану и предел для параметра РК,  
 0,5 г = 500 мг геля тестостерона 1%  
 1,5 г = 1500 мг геля тестостерона 1%  
 2,5 г = 2500 мг геля тестостерона 1%  
 Общий Т = общий тестостерон  
 Свободный Т = свободный тестостерон  
 Биодоступный Т = биодоступный тестостерон  
 DHT = дигидротестостерон

Как видно из табл. 10, наблюдаемая медиана  $t_{max}$  для общего тестостерона колебалась от 2 до 12 ч на протяжении 3 лечебных периодов. С увеличением дозы наблюдалось дозозависимое увеличение при среднем воздействии (среднее значение  $AUC_{0-24,ss}$ ,  $C_{max,ss}$  и  $C_{avg,ss}$ ) для общего тестостерона, однако это увеличение было меньше, чем дозопропорциональное. Параметры  $AUC_{0-24,ss}$ ,  $C_{max,ss}$  и  $C_{avg,ss}$  показали увеличение в 2,3 раза по сравнению с 5-кратным увеличением в дозе (от 5 до 25 мг) тестостерона, соответственно. Подобные результаты наблюдались для свободного и биодоступного тестостерона.

Для общего DHT наблюдаемая медиана  $t_{max}$  колебалась от 8 до 12 ч на протяжении трех периодов лечения. Параметры  $AUC_{0-24,ss}$ ,  $C_{max,ss}$  и  $C_{avg,ss}$  показали увеличение в 2,5 раза по сравнению с 5-кратным увеличением в дозе (от 5 до 25 мг) тестостерона, соответственно.

Табл. 11 ниже представляет РК параметры общего, свободного и биодоступного тестостерона и общего DHT с коррекцией по базовому уровню. Медиана  $t_{max}$  для общего тестостерона с коррекцией по базовому уровню изменялась от 2 до 8,08 ч на протяжении 3 периодов лечения. Для параметров общего, свободного и биодоступного тестостерона и общего DHT с коррекцией по базовому уровню тренды были сходны с трендами 'наблюдаемых' параметров РК.

Таблица 11. Сводная информация о фармакокинетических параметрах с коррекцией по базовому уровню у всех субъектов

Анализируемое соединение	Параметр	Арифметическое среднее значение (SD)		
		0,5 г (n=17)	1,5 г (n=17)	2,5 г (n=13)
Общий Т	$C_{max,ss}$ (нг/дл)	137,3 (66,6)	288,5 (177,8)	387,5 (311,3)
	$C_{avg,ss}$ (нг/дл)	67,85 (36,61)	166,9 (98,5)	227,4 (189,1)
	$t_{max,ss}$ (h) <sup>[a]</sup>	2,0 (0,0-24,03)	4,00 (0,00-24,25)	8,08 (0,00-24,00)
	$AUC_{0-24,ss}$ (нг*дл)	1634 (883)	4014 (2382)	5482 (4539)
Свободный Т	$C_{max,ss}$ (пг/мл)	22,72 (13,17)	44,47 (28,63)	75,02 (64,14)
	$C_{avg,ss}$ (пг/мл)	10,94 (6,69)	25,70 (16,64)	41,41 (42,24)
	$t_{max,ss}$ (h) <sup>[a]</sup>	12,0 (0,0-24,03)	4,00 (0,00-4,25)	12,03 (0,00-24,00)
Анализируемое соединение	Параметр	Арифметическое среднее значение (SD)		
		0,5 г (n=17)	1,5 г (n=17)	2,5 г (n=13)
	$AUC_{0-24,ss}$ (пг*дл)	263,1 (160,4)	617,8 (400,5)	999,5 (1019,2)
Общий DHT	$C_{max,ss}$ (нг/дл)	23,86 (12,60)	45,01 (36,36)	67,15 (43,87)
	$C_{avg,ss}$ (нг/дл)	14,77 (8,50)	33,36 (24,76)	45,28 (32,69)
	$t_{max,ss}$ (h) <sup>[a]</sup>	7,98 (0,00-24,00)	12,00 (0,00-24,25)	12,00 (0,00-24,00)
	$AUC_{0-24,ss}$ (нг*дл)	355,3 (204,8)	802,5 (599,8)	1090 (785)
Биодоступный Т	$C_{max,ss}$ (нг/дл)	43,28 (27,12)	81,65 (62,07)	141,5 (125,6)
	$C_{avg,ss}$ (нг/дл)	21,20 (13,72)	44,92 (32,39)	79,26 (86,86)
	$t_{max,ss}$ (h) <sup>[a]</sup>	4,0 (0,0-24,03)	4,0 (0,0-24,25)	4,0 (0,0-24,0)
	$AUC_{0-24,ss}$ (нг*дл)	509,4 (328,5)	1079 (779)	1911 (2091)

[a] Оценка представляет собой медиану и интервал для параметра РК,  
0,5 г = 500 мг геля тестостерона 1%  
1,5 г = 1500 мг геля тестостерона 1%  
2,5 г = 2500 мг геля тестостерона 1%  
Общий Т = общий тестостерон  
Свободный Т = свободный тестостерон  
Биодоступный Т = биодоступный тестостерон  
Общий DHT = дигидротестостерон

### Выводы

Фармакокинетика общего и свободного тестостерона и общего DHT была определена на педиатрической популяции гипогонадальных молодых мужчин после местного применения 0,5, 1,5 и 2,5 г 1% геля тестостерона.

Профиля зависимости стационарной концентрации от времени были относительно гладкими для всех анализируемых соединений, свидетельствуя, что концентрации этих анализируемых соединений оставались на достаточно стабильных уровнях на всем протяжении интервала дозирования.

Дозозависимое увеличение при воздействии ( $AUC_{0-24,ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $C_{avg,ss}$ ) наблюдалось для общего и свободного тестостерона с увеличением доз тестостерона по сравнению с базовыми концентрациями. Хотя увеличение не было дозо-пропорциональным, не наблюдалось отклонения от линейной фармакокинетики.

Гель тестостерона 1%, по-видимому, является безопасным и хорошо переносимым в этой педиатрической популяции субъектов, так как не было смертей или других значительных нежелательных явлений во время данного исследования. Также во время фазы фармакокинетической оценки не наблюдалось каких-либо клинически значимых изменений в гематологии, химическом анализе крови, анализе мочи или липидных параметрах в период от базового до конечного визита.

Все ссылки, включая публикации, патентные заявки и патенты, цитированные здесь, включены в данное описание путем отсылки в одинаковой степени, как если бы каждая ссылка была отдельно и специально указана для включения путем отсылки и была изложена здесь полностью.

Применения отдельных численных значений устанавливаются как приблизительные величины, как если бы значениям предшествовало слово "около" или "приблизительно". Подобным образом, численные значения в различных пределах, указанных в данном описании, если точно не указано иначе, устанавливаются как приблизительные, как если бы и минимальным и максимальным значениям в установленных

пределах предшествовало бы слово "около" или "приблизительно". Таким образом, отклонения выше и ниже установленных пределов могут быть использованы для достижения по существу тех же самых результатов, как значения в этих пределах. Использованные в данном описании термины "около" и "приблизительно" при упоминании численного значения будут иметь простые и обычные значения для среднего специалиста в данной области техники, с которым конкретный предмет обсуждения наиболее тесно связан или важен для интервала или элемента, о котором идет речь. Величина отклонения от точной числовой границы зависит от многих факторов. Например, некоторые из факторов, которые могут быть рассмотрены, включают критичность элемента и/или влияние данной величины вариации на выполнение заявленного предмета, так же как и другие соображения известные специалистам в данной области техники. При использовании здесь, применение различных количеств значащих цифр для разных численных значений не направлено на ограничение того, как применение слов "около" и "приблизительно" будет служить для расширения числового значения. Таким образом, в общем, "около" или "приблизительно" расширяют численное значение. Также раскрытие пределов подразумевает непрерывный предел, включая каждое значение между минимальным и максимальным значениями плюс расширение предела, предоставляемое применением термина "около" или "приблизительно." Таким образом, перечисление пределов значений в данном описании имеет целью служить только в качестве способа условного обозначения, отдельно относящегося к каждому отдельному значению, попадающему в интервал, если здесь не указано иначе, и каждое отдельное значение включается в описание изобретения, как если бы оно было отдельно упомянуто здесь.

Использование фразы 'изобретение' или 'настоящее изобретение' не имеет целью ограничить пункты формулы изобретения каким-либо образом, и не следует делать вывод, что любое описание или аргумент, связанный с отдельным использованием фразы 'изобретение' или 'настоящее изобретение', относится ко всем без исключения пунктам формулы изобретения. Использование фразы 'изобретение' или 'настоящее изобретение' используется только для лингвистического или грамматического удобства и не влияет на ограничение сущности любого из пунктов формулы изобретения.

Здесь описаны альтернативные варианты осуществления заявленного изобретения, включая лучший вариант, для осуществления заявленного изобретения, известный изобретателям. Среди них вариации (разновидности) раскрытых вариантов осуществления будут понятны средним специалистам в данной области техники после прочтения вышеупомянутого раскрытия. Изобретатели ожидают, что специалисты в данной области будут применять такие вариации как подходящие, и изобретатели полагают, что заявленное изобретение может осуществляться на практике иным способом, чем конкретно описанный здесь. Соответственно, заявленное изобретение включает все модификации и эквиваленты предмета изобретения, перечисленные в формуле изобретения, приложенной к этому описанию, как предусмотрено законом. Более того, любая комбинация вышеуказанных элементов во всех возможных вариациях включается в заявленное изобретение, если здесь не указано иначе или иным образом явно не противоречит контексту.

Следует понимать, что любые пределы, соотношения и интервалы соотношений, которые могут быть образованы или выведены любыми из данных, раскрытых здесь, представляют дополнительные варианты осуществления настоящего раскрытия и включены как часть раскрытия, как если бы они были подробно изложены. Это включает интервалы, которые могут быть образованы и которые включают или не включают конечный верхний и/или нижний предел. Соответственно, средний специалист в данной области техники, наиболее тесно связанный с конкретным пределом, соотношением и интервалом соотношений оценит, что такие значения однозначно выводимы из данных, представленных здесь.

Применение артиклей "a" и "an" и "the" и тому подобного в контексте данного раскрытия (особенно в контексте последующих пунктов формулы изобретения) следует истолковывать как необходимые для обозначения и единственного и множественного числа, если здесь не указано иначе или явно не противоречит контексту. Все способы, описанные здесь, могут быть осуществлены в любом подходящем порядке, если здесь не указано иначе или иным образом явно не противоречит контексту. Применение любых и всех примеров или иллюстративного языка (например, такого как предпочтительный, предпочтительно), предоставленных здесь, предназначено только для того, чтобы дополнительно иллюстрировать содержание раскрытия, и не ставит ограничений в отношении объема формулы изобретения. Язык описания изобретения не следует истолковывать как указывающий на какой-либо незаявленный элемент как значимый для осуществления на практике заявленного изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение тестостерона для изготовления водно-спиртового геля, содержащего тестостерон, для местного нанесения на кожу, для лечения гипогонадизма у мальчика-подростка.
2. Применение по п.1, отличающееся тем, что заранее определено, что мальчик-подросток имеет уровень тестостерона в сыворотке ниже соответствующего для этого возраста уровня.
3. Применение по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что возраст мальчика-подростка находится между примерно 9 и 17 годами включительно.

4. Применение по п.3, отличающееся тем, что возраст мальчика-подростка находится от около 11 до около 17 лет включительно.

5. Применение по п.3, отличающееся тем, что возраст мальчика-подростка находится от около 15 до около 17 лет включительно.

6. Применение по любому из пп.1-2, отличающееся тем, что эугонадальный уровень тестостерона в сыворотке находится в пределах от около 5 до около 50 нг/дл общего тестостерона для возраста от около 10 до около 11 лет, в пределах от около 10 до около 570 нг/дл общего тестостерона для возраста от около 12 до около 14 лет и в пределах от около 220 до около 800 нг/дл общего тестостерона для возраста от около 15 до около 17 лет.

7. Применение тестостерона для изготовления водно-спиртового геля, содержащего тестостерон, для местного применения, для лечения задержки перехода мальчика-подростка в период полового созревания.

8. Применение по п.7, отличающееся тем, что заранее определено, что мальчик-подросток имеет уровень тестостерона в сыворотке, которого не хватает, чтобы перейти в стадию Таннера, соответствующую этому возрасту.

9. Применение тестостерона для изготовления водно-спиртового геля, содержащего тестостерон, для местного применения, для лечения неспособности мальчика-подростка перейти в период полового созревания к возрасту четырнадцать лет.

10. Применение по п.9, отличающееся тем, что заранее определено, что мальчик-подросток имеет уровень тестостерона в сыворотке, которого не хватает, чтобы перейти в стадию Таннера, соответствующую этому возрасту.

11. Применение по любому из пп.9, 10, отличающееся тем, что мальчик-подросток является препубертатным.

12. Применение по любому из пп.1-11, в котором водно-спиртовой гель для местного применения содержит:

- (а) от около 0,01 до около 15% (мас./мас.) тестостерона,
- (б) от около 0,01 до около 50% (мас./мас.) средства, способствующего проникновению,
- (с) от около 0,01 до около 50% (мас./мас.) желирующего вещества,
- (д) от около 30 до около 98% (мас./мас.) низшего спирта и
- (е) очищенную воду до 100% (мас./мас.).

13. Применение по п.12, в котором водно-спиртовой гель для местного применения содержит:

- (а) от около 0,9 до около 1,1% (мас./мас.) тестостерона,
- (б) от около 0,85 до около 0,95% (мас./мас.) карбопола 980,
- (с) от около 0,4 до около 0,6% (мас./мас.) изопропилмиристата,
- (д) от около 4,6 до около 4,9% (мас./мас.) 0,1 N NaOH,
- (е) от около 68 до около 73% (об/об) этанола (96% чистоты) и
- (ф) очищенную воду до 100%.

14. Применение по п.12, в котором водно-спиртовой гель для местного применения содержит:

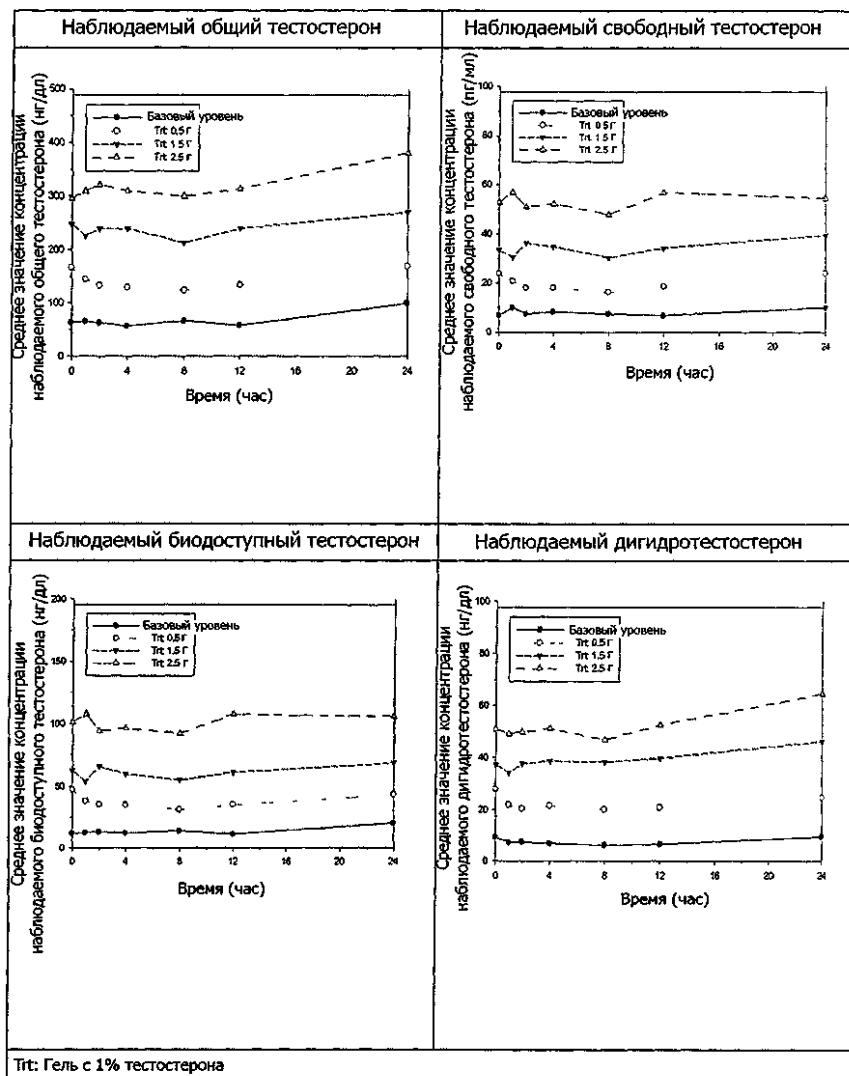
- (а) от около 1,15 до около 1,8% (мас./мас.) тестостерона,
- (б) от около 0,6 до около 1,4% (мас./мас.) карбопола 980,
- (с) от около 0,6 до около 1,2% (мас./мас.) изопропилмиристата,
- (д) от около 6,5 до около 7,5% (мас./мас.) 0,1 N NaOH,
- (е) от около 60 до около 80% (об/об) этанола (96% чистоты) и
- (ф) очищенную воду до 100%.

15. Применение по любому из пп.1-12, в котором водно-спиртовой гель для местного применения содержит около 1,0% (мас./мас.) тестостерона, около 0,90 г карбопола 980, около 0,50 г изопропилмиристата, около 4,72 г 0,1 N NaOH, около 71,4 г 96% (об/об) этанола и очищенную воду до 100 г.

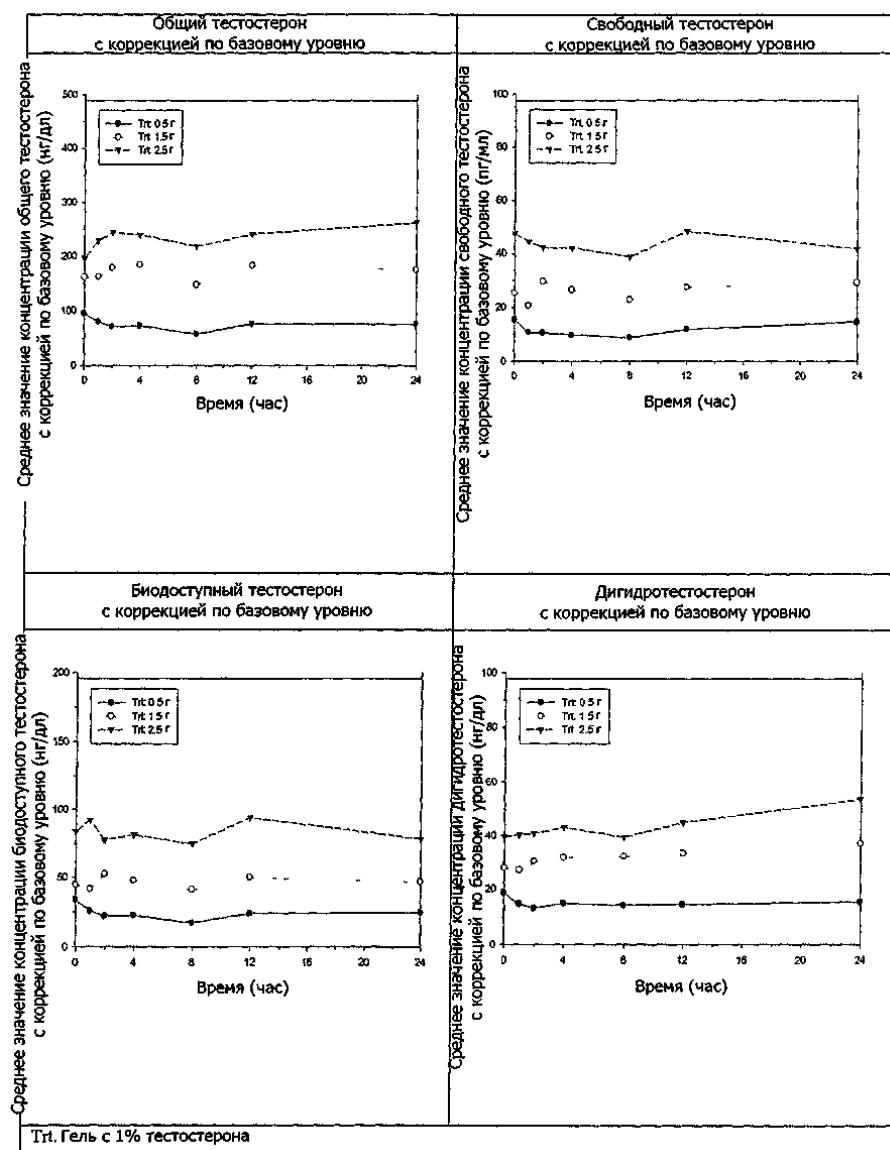
16. Применение по любому из пп.12 или 13, в котором водно-спиртовой гель для местного применения содержит от около 1,15 до около 1,80% (мас./мас.) тестостерона, от около 0,6 до около 1,4 г карбопола 980, от около 0,6 до около 1,2 г изопропилмиристата, от около 6,5 до около 7,5 г 0,1 N NaOH, от около 60 до около 80 г 96% (об/об) этанола и очищенную воду до 100 г.

17. Фармацевтическая упаковка, содержащая водно-спиртовой гель по любому из пп.1-16 для местного нанесения, включающий около 5, около 15 или около 25 мг тестостерона.

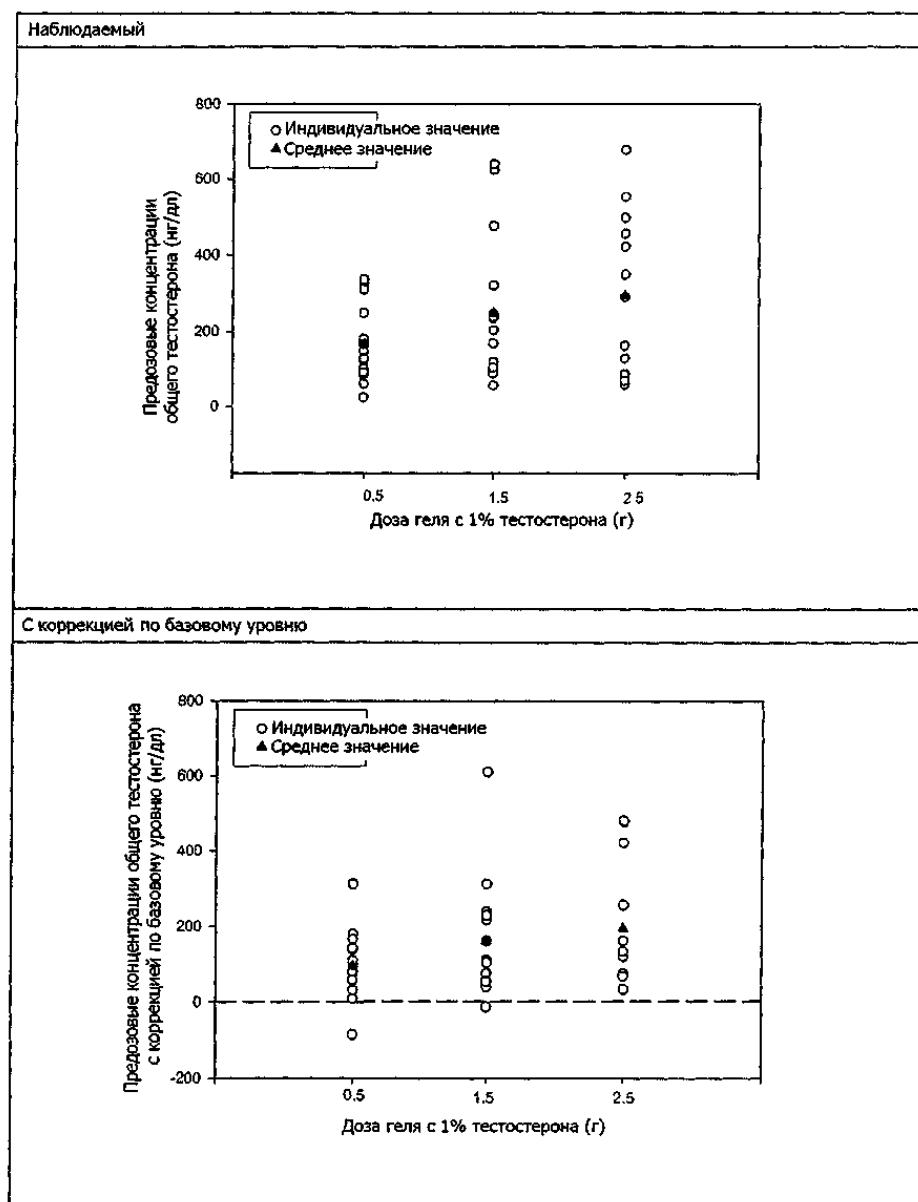
18. Многодозовый контейнер для дозированной доставки тестостерона, содержащий водно-спиртовой гель по любому из пп.1-16, при помощи которого может быть высвобождено отмеренное количество геля, содержащего около 5, около 15 или около 25 мг тестостерона.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

