

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

(21) PI 0809124-2 A2



* B R P I 0 8 0 9 1 2 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 20/03/2008
(43) Data da Publicação: 26/08/2014
(RPI 2277)

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

(54) Título: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE HIPOGONADISMO PEDIÁTRICO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 23/03/2007 EP 07104726.0

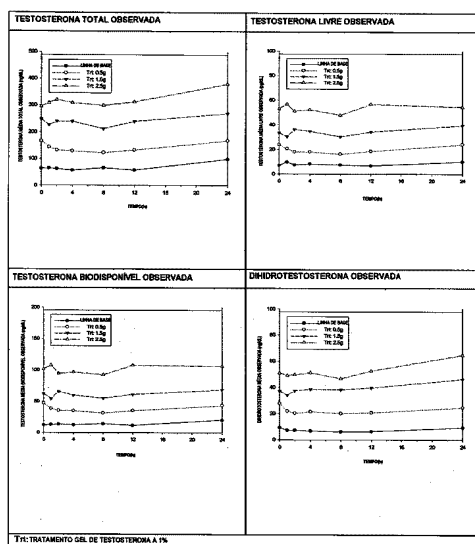
(73) Titular(es): Laboratoires Besins International, Unimed Pharmaceuticals LLC

(72) Inventor(es): Alan D. Rogol, Gregg Pratt, Hjalmar Lagast, Janet Benesh, John J. Brennan, Robert E. Dudley, Troy L. Zumbrunnen

(74) Procurador(es): Montauray Pimenta, Machado & Lioce

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008053372 de 20/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/116825de 02/10/2008



COMPOSIÇÕES E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE HIPOGONADISMO PEDIÁTRICO

Antecedentes da invenção

A idade do início da puberdade em meninos varia dos nove aos quatorze anos e é caracterizada pelo alargamento testicular acompanhado da aparência de pelos pubianos de dezoito a vinte e quatro meses após o início do crescimento testicular. A puberdade pode ser caracterizada pelo crescimento do esqueleto, e a velocidade de crescimento linear começa a aumentar no Estágio Genital de Tanner III e No Estágio de Pelo Pubiano de Tanner II. Os Estágios de Tanner (I a V) são estágios de desenvolvimento físico em crianças e adolescentes. Os estágios definem medições físicas do desenvolvimento com base nas características sexuais externas primárias e secundárias, como o desenvolvimento dos pelos pubianos. Em função da variação natural, os indivíduos passam pelos Estágios de Tanner em diferentes taxas, dependendo, em particular, do tempo de puberdade. O pico de velocidade do crescimento é tipicamente atingida aos quatorze anos de idade. Wheeler, MSc, *Endocrinol and Metabol Clin N. Am.*, 20(1):1-14 (1991). Meninos que não iniciam o desenvolvimento sexual secundário na idade de 14 anos ou que não evoluem através do Estágio V do desenvolvimento pubertal no prazo de 4,5 anos do início da puberdade devem ser avaliados para hipogonadismo, isto é, baixos níveis de testosterona. Styne, D., *Puberty, Basic and Clinical Endocrinology*, 6th Edição, Greenspan FS e Gardner DG, Ed. McGraw Hill, Nova York, 2001.

A testosterona, o principal androgênio em circulação nos indivíduos masculinos, é sintetizada a partir do colesterol. É primariamente secretada nos testículos dos indivíduos do sexo masculino. No indivíduo

masculino adulto, aproximadamente 500 milhões de células de Leydig nos testículos secretam mais de 95% de 6-7 mg da testosterona produzida por dia. Dois hormônios produzidos pela glândula pituitária, o hormônio luteinizante ("LH") e
 5 o hormônio folículo estimulante ("FSH"), são necessários ao desenvolvimento e à manutenção da função testicular e regulam negativamente a produção de testosterona através de um mecanismo de resposta acionado pelas concentrações circulantes do hormônio. A testosterona circulante é
 10 metabolizada em vários 17-cetosteróides através de dois trajetos distintos. A testosterona pode ser metabolizada em dihidrotestosterona ("DHT") pela enzima 5 α -redutase ou em estradiol ("E2") por um complexo da enzima aromatase.

A testosterona circula no sangue 98% ligada às
 15 proteínas. Nos indivíduos masculinos, aproximadamente 40% da ligação se dá à globulina ligadora de hormônios sexuais de alta afinidade ("SHBG"). Os 60% remanescentes possuem uma fraca ligação com a albumina. Assim, uma série de medições de testosterona estão disponíveis a partir dos
 20 laboratórios clínicos. O termo testosterona "livre", conforme usado no presente, refere-se à fração da testosterona no sangue que não está ligada à proteína. O termo "testosterona total" ou "testosterona", conforme usado no presente, significa a testosterona livre somada à
 25 testosterona ligada à proteína. O termo "testosterona biodisponível", conforme usado no presente, refere-se à testosterona não ligada à SHBG e inclui a testosterona fracamente ligada à albumina.

A tabela a seguir resume as faixas de
 30 concentração da testosterona normal para cada Estágio de Tanner:

Tabela 1: Níveis de Testosterona no Sexo Masculino pelo Estágio de Tanner

Estágio de Tanner	Faixa Normal
I (estágio pré-pubertal)	2 a 23 ng/dL
II	5 a 70 ng/dL
III	15 a 280 ng/dL
IV	105 a 545 ng/dL
V	265 a 800 ng/dL
DeGroot, Leslie, <i>Endocrinology</i> , 4 th Edição, W. B. Saunders Company, New York, 2001.	

A seguinte tabela resume as faixas de concentração sérica do hormônio no sexo masculino normal por grupo de idade:

5 Tabela 2: Níveis de Hormônios em Adolescentes do Sexo Masculino por Grupo de Idade

Idade	Hormônio	Faixa Normal
10-11 anos	Testosterona total	5 a 50 ng/dL
	Testosterona livre	0,6 a 5,7 ng/dL
12-14 anos	Testosterona total	10 a 570 ng/dL
	Testosterona livre	1,4 a 156 ng/dL
15-17 anos	Testosterona total	220 a 800 ng/dL
	Testosterona livre	80 a 159 ng/dL
DeGroot, Leslie, <i>Endocrinology</i> , 4 th Edição, W. B. Saunders Company, New York, 2001.		

Existe considerável variação na meia-vida da testosterona relatada na literatura, que varia de 10 a 100 minutos. Pesquisadores concordam, entretanto, que a testosterona circulante possui uma variação diurna em homens jovens normais. Os níveis máximos ocorrem a aproximadamente 6:00 a 8:00 da manhã, e esses níveis declinam ao longo do dia.

10 O retardo da puberdade em homens adolescentes (isto é, meninos) pode resultar de diferentes condições. Por exemplo, pode resultar do Retardo Constitucional do Crescimento e da Puberdade (CDGP), do hipogonadismo hipergonadotrófico (hipogonadismo primário) ou hipogonadismo hipogonadotrófico (hipogonadismo secundário). Para indivíduos infantis quanto à testosterona, a condição de maturação pré-pubertal pode ser indicada, entre outras coisas, por: (i) volume do testículo ≤ 3 mL e (ii)

concentração de testosterona ≤ 50 ng/dL.

O hipogonadismo resulta de uma variedade de condições pato-fisiológicas nas quais a concentração de testosterona é diminuída abaixo de uma faixa normal. A
5 condição hipogonádica algumas vezes está vinculada a uma série de alterações fisiológicas, como reduzida massa corporal magra, diminuição da densidade óssea, baixa de humor, baixos níveis de energia.

Os pesquisadores em geral classificam o
10 hipogonadismo em um de três tipos. O hipogonadismo primário inclui a deficiência testicular devido à anorquia congênita ou adquirida, síndrome de XYY, homens XX, síndrome de Noonan, disgenesia gonadal, tumores nas células de Leydig, testículos mal-descidos, varicocele, síndrome da célula
15 única de Sertoli, criptorquidismo, torsão bilateral, síndrome do testículo evanescente, síndrome de Klinefelter, dano tóxico quimioterápico decorrente de metais pesados ou álcool, e doenças em geral (deficiência renal, cirrose hepática, diabetes, miotonia distrófica). Pacientes com
20 hipogonadismo primário apresentam um mecanismo de resposta intacto, pois as baixas concentrações séricas de testosterona estão associadas às elevadas concentrações de FSH e LH. No entanto, devido à deficiência testicular ou outras, as elevadas concentrações de LH não são efetivas na
25 estimulação da produção de testosterona.

O hipogonadismo secundário envolve uma gonadotropina idiopática ou uma deficiência hormonal de liberação de LH. Este tipo de hipogonadismo inclui a
30 síndrome de Kallman, a síndrome de Prader-Labhart-Willi, a síndrome de Laurence-Moon-Biedl, adenomas/insuficiência pituitária, síndrome de Pasqualini, hemocromatose, hiperprolactinemia, ou lesão hipotalâmica-pituitária decorrente de tumores, trauma, radiação ou obesidade. Pelo

fato de os pacientes portadores de hipogonadismo secundário não demonstrarem um trajeto de retorno intacto, as concentrações mais baixas de testosterona não estão associadas ao aumento dos níveis de LH ou FSH. Portanto, 5 esses indivíduos do sexo masculino possuem baixos níveis séricos de testosterona, porém possuem gonadotropinas na faixa normal a baixa.

Os adolescentes do sexo masculino com retardo da puberdade associada às condições descritas acima podem ser 10 tratados com androgênios (por exemplo, testosterona) ou esteróides anabolizantes. Os adolescentes do sexo masculino com hipogonadismo permanente irão demandar uma suplementação de androgênio de longo prazo. Tal tratamento tipicamente irá produzir um desenvolvimento sexual 15 secundário e um aumento da estatura. A forma mais comum de testosterona usada para o tratamento do retardo da puberdade está na forma injetável. Esta é uma formulação em depot em que um éster de testosterona (por exemplo, enantato de testosterona) é dissolvido em óleo e injetado 20 profundamente no músculo gluteal por algumas poucas semanas. Esse regime exige frequentes visitas ao consultório médico e é doloroso. As injeções de testosterona também resultam em concentrações séricas de testosterona que flutuam amplamente ao longo do intervalo 25 de dosagem, desde níveis mais altos ao desejado imediatamente após a injeção, até níveis mais baixos do que o desejado antes da próxima injeção. Essas concentrações flutuantes ao longo do intervalo de dosagem complicam o uso de concentrações séricas de testosterona como um indicador 30 significativo para ajustes de dosagem. Os produtos orais de testosterona metilada ou halogenada não são populares nos Estados Unidos devido ao risco de complicações hepáticas. Ademais, o uso de esteróides anabolizantes não promove o

aumento de secreção do hormônio do crescimento, como faz a testosterona. Assim sendo, são associadas desvantagens a cada um dos produtos tipicamente usados no tratamento do retardo da puberdade.

5 Em 2000, o gel de testosterona a 1% foi aprovada para terapia de reposição em homens adultos com mais de 18 anos de idade para as condições associadas à deficiência ou ausência de testosterona endógena (hipogonadismo primário ou secundário). Os resultados de um estudo de reposição de
10 testosterona em 73 homens hipogonadais usando 5 g de gel de testosterona a 1% (contendo 50 mg de testosterona) uma vez ao dia e 78 homens hipogonadais usando 10 g de gel de testosterona a 1% (contendo 100 mg de testosterona) uma vez ao dia demonstraram que o gel de testosterona a 1% foi bem
15 tolerada e eficaz no aumento das concentrações séricas de testosterona até as faixas eugonadais. As concentrações eugonadais foram atingidas em poucas horas da primeira aplicação na maioria dos homens, e essas concentrações foram mantidas por mais de 180 dias com uma dosagem diária.
20 Os efeitos adversos mais frequentemente relatados (AEs) relacionados ao uso do gel de testosterona a 1% foram acne (até 8%), anormalidades em testes clínicos laboratoriais (até 6%) que incluíam aumento das células sanguíneas vermelhas, hematócrito, e diminuição dos lipídios séricos;
25 reações no local da aplicação (até 5%), disfunção da próstata (até 5%), e dor de cabeça (até 4%).

Muito embora haja evidências de que, em doses iguais ou superiores a 5 g de gel de testosterona, as concentrações séricas de testosterona em homens adultos
30 hipogonadais com mais de 18 anos de idade foram aumentadas até as faixas eugonadais, não há evidência correspondente na técnica anterior de que, em níveis de doses mais baixas, as concentrações séricas de testosterona dos adolescentes

do sexo masculino hipogonodais abaixo de 18 anos de idade aumentará até as faixas eugonodais, tampouco os níveis de dose podem ser previstas. Especificamente, a forma com que a pele dos adolescentes do sexo masculino absorverá o gel de testosterona não está clara. Em geral, a pele dos adolescentes do sexo masculino, quando agindo como um reservatório, é diferente da dos indivíduos masculinos com mais de 18 anos de idade. Consequentemente, não está claro que, em níveis de doses mais baixas do gel de testosterona, as concentrações séricas de testosterona de adolescentes do sexo masculino hipogonodais aumentarão de forma segura e eficaz. Além disso, a absorção de testosterona do reservatório da pele depende do metabolismo do indivíduo. O metabolismo dos adolescentes do sexo masculino difere dramaticamente daquela dos indivíduos adultos do sexo masculino acima de 18 anos de idade.

O gel de testosterona poderia fornecer inúmeras vantagens no tratamento de retardo de puberdade de meninos em idade adolescente. De modo mais contundente, as concentrações séricas de testosterona obtidas de forma relativamente consistente com este produto permitiriam ao clínico obter medições significativas de concentrações séricas de testosterona para ajustar a dose de modo a fixar uma concentração de testosterona apropriada para um dado estágio do desenvolvimento pubertal. As concentrações de testosterona aumentam gradualmente na medida em que os meninos se deslocam do Estágio I de Pelo Pubiano de Tanner para o Estágio V de Pelo Pubiano de Tanner. A capacidade de fixar concentrações consistentes de testosterona ao longo do tempo e usar essas concentrações para realizar ajustes apropriados da dose permitiria aos clínicos induzir o desenvolvimento sexual secundário e deslocar esses meninos através das várias etapas da puberdade com um maior caráter

fisiológico.

Uma consideração adicional no uso do gel de testosterona para o tratamento do retardo de puberdade em meninos adolescentes é a conveniência de uso. O uso do gel
5 não exigiria que os meninos retornassem ao consultório médico a cada duas ou três semanas, como fazem para as injeções. Este é um fator importante para os meninos e suas famílias. Por fim, o gel pode ser bem tolerado nessa população. Seu uso evita dor e o desconforto associado às
10 injeções de testosterona e estimulam a adaptação do paciente ao plano de tratamento da terapia de testosterona. Não haverá risco de complicações hepáticas associadas ao uso de agentes anabolizantes orais. O gel tem sido bem tolerado pela população adulta, e poucos indivíduos
15 experimentam reações no local de aplicação.

Assim sendo, existe na técnica a necessidade de um tratamento eficaz e seguro para o hipogonadismo pediátrico, isto é, baixos níveis de testosterona em adolescentes do sexo masculino com idades entre nove (9) e
20 dezessete (17) anos.

Resumo da invenção

A presente invenção refere-se a composições para o tratamento de indivíduos masculinos pré-pubertais em idade adolescente com produção insuficiente de testosterona
25 com o uso de uma formulação hidroalcoólica de gel de testosterona que fornece, dentre outras coisas, um perfil hormonal farmacocinético desejável, e métodos para o tratamento dos ditos adolescentes do sexo masculino.

Breve descrição dos desenhos

30 A Figura 1 é um gráfico que mostra a concentração sérica média observada versus o perfil de tempo para a testosterona total e livre, dihidrotestosterona, e testosterona biodisponível.

A Figura 2 é um gráfico que mostra a concentração sérica média ajustada pela linha de base versus o perfil de tempo para a testosterona total e livre, dihidrotestosterona, e testosterona biodisponível.

5 A Figura 3 é um gráfico que mostra as concentrações de testosterona da pré-dose média ajustada pela linha de base e observada.

Descrição detalhada da invenção

10 Apesar de ser possível que a presente invenção seja incorporada de diferentes formas, inúmeras modalidades específicas são ora discutidas com o entendimento de que a presente descrição deve ser considerada apenas como uma exemplificação dos princípios da invenção, e não pretende limitar a invenção às modalidades ilustradas.

15 A presente invenção se refere a composições para o tratamento de indivíduos do sexo masculino pré-pubertais em idade adolescente, isto é, entre 9 e 17 anos de idade (inclusive), com produção insuficiente de testosterona (isto é, com hipogonadismo pediátrico) usando uma
20 formulação de gel de testosterona hidroalcoólico que fornece, dentre outras coisas, um perfil hormonal farmacocinético desejável, e métodos para o tratamento dos ditos adolescentes do sexo masculino.

25 Para indivíduos infantis em termos de testosterona, a condição de maturação pré-pubertal é indicada, entre outras coisas, por: (i) (i) volume do testículo ≤ 3 mL e (ii) concentração de testosterona ≤ 50 ng/dL.

30 Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a um método para a administração percutânea de testosterona em gel hidroalcoólico. O gel compreende testosterona (ou um derivado da testosterona), um ou mais alcoóis inferiores, como etanol ou isopropanol; um agente

de intensificação da penetração, como o miristato de isopropila; um espessante; e água. Adicionalmente, a presente invenção pode opcionalmente incluir sais, emolientes, estabilizadores, antimicrobianos, aromas e propelentes.

A presente invenção também inclui conjuntos, métodos, combinações e composições farmacêuticas para o tratamento, prevenção, reversão, suspensão ou diminuição do hipogonadismo ou de outras disfunções associadas ao baixo nível de testosterona em um indivíduo quando clinicamente evidente, ou o tratamento dos sintomas associados ou relacionados ao hipogonadismo ou à disfunção associada ao baixo nível de testosterona. O indivíduo também pode ter um diagnóstico de hipogonadismo ou de baixo nível de testosterona no momento da administração, ou estar na iminência de desenvolver hipogonadismo e/ou baixo nível de testosterona. A presente invenção preferencialmente é um tratamento de adolescentes com idade inferior a 18 anos. Mais preferencialmente, a presente invenção é um tratamento para indivíduos pré-pubertais com idades entre 9 e 17 anos de idade (inclusive).

O termo "derivado" se refere a um composto que é produzido a partir de outro composto de estrutura semelhante pela substituição de um átomo, molécula ou grupo por outro. Por exemplo, um átomo de hidrogênio de um composto pode ser substituído por alquila, alcila, amino, etc., para produzir um derivado daquele composto.

Conforme aqui usado, o termo "álcool inferior", isoladamente ou em combinação, significa uma porção de álcool de cadeia ramificada ou de cadeia reta contendo um a cerca de seis átomos de carbono. Em uma modalidade o álcool inferior contém de um a cerca de 4 átomos de carbono, e em outra modalidade, modalidade o álcool inferior contém de um

a cerca de 3 átomos de carbono. Exemplos das ditas porções de álcool incluem metanol, etanol, etano USP (isto é, 95% v/v), n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol e tert-butanol.

5 Conforme aqui usado, o termo "alquila inferior", isoladamente ou em combinação, significa uma radical alquila de cadeia ramificada ou de cadeia reta contendo de um a cerca de seis átomos de carbono. Em uma modalidade a alquila inferior contém de um a cerca de 4 átomos de
10 carbono. Exemplos de alquila inferior incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila e ter-butila.

 Conforme aqui usado, o termo "etanol" refere-se a C_2H_5OH . Pode ser usado como um álcool desidratado USP,
15 álcool USP ou em qualquer forma comum que inclua em combinação com diversos volumes de água.

 A composição é usada em uma "quantidade farmacologicamente efetiva". Isso significa que na concentração da droga administrada é tal que, na composição
20 ela resulta em um nível terapêutico da droga transmitida ao longo de um período em que a droga está sendo usada. Essa transmissão depende de uma série de variáveis, inclusive do período de tempo para o qual a unidade de dosagem individual deve ser usada, a taxa de fluxo da droga a
25 partir da composição, por exemplo, testosterona, a partir do gel, a área de superfície do local de aplicação, etc. Para a testosterona, por exemplo, a quantidade de testosterona necessária pode se basear experimentalmente na taxa de fluxo da testosterona através do gel, e através da
30 pele quando usada com e sem intensificadores.

 O termo "pró-droga" se refere a uma droga ou composto em que a ação farmacológica (agente curativo ativo) resulta da conversão através de processos

metabólicos dentro do corpo. As pró-drogas são em geral consideradas precursoras de drogas que, em seguida à administração a um indivíduo e a subsequente absorção, são convertidas em uma espécie ativa ou mais ativa por meio de

5 certo processo, tal como um processo metabólico. Outros produtos decorrentes do processo de conversão são especialmente descartados pelo corpo. As pró-drogas em geral possuem um grupo químico presente que as torna menos ativa e/ou confere solubilidade ou alguma outra propriedade

10 à droga. Uma vez que o grupo químico tenha sido clivado da pró-droga, uma droga mais ativa é gerada. As pró-drogas podem ser projetadas como derivativos de drogas reversíveis e utilizadas como modificadoras para intensificar o transporte da droga aos tecidos de locais específicos. O

15 desenho das pró-drogas até o momento concentra-se no aumento da solubilidade efetiva em água do composto terapêutico visando regiões onde a água é o principal solvente. Por exemplo, Fedorak, et al.; *Am. J. Physiol.* 269:G210-218 (1995), descrevem a dexametasona-beta-D-glucoronida, McLeod et al., *Gastroenterol.*, 106:405-413

20 (1994), descrevem dexametasona-succinato-dextrano. Hochhaus, et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992), descrevem a dexametasona-21-sulfobenzoato de sódio e dexametasona-21-isocianato. Adicionalmente, Larsen e H.

25 Bundgaard [*Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987)] descrevem a avaliação de N-acilsulfonamidas como potenciais derivados de pró-droga. J. Larsen et al., [*Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988)] descrevem a avaliação de N-metilsulfonamidas como potenciais derivados de pró-droga. As pró-drogas são

30 descritas, ainda, por exemplo, em Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975). Outros exemplos não limitantes de "pró-drogas" que podem ser usadas em combinações e métodos da presente invenção incluem parecoxibe (propanamida, N-

[[4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)sulfonil]-), e MAG-camptotecina.

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a um método para a administração percutânea de
5 testosterona em um gel hidroalcoólico. O gel compreende um ou mais alcoóis inferiores, como o etanol ou o isopropanol; um agente intensificador de penetração; um espessante; e água. Em uma modalidade, o gel compreende um precursor do agente espessante polimérico aniônico neutralizado,
10 preferencialmente, neutralizado com um agente de liberação de hidróxido, como hidróxido de sódio. Adicionalmente, a presente invenção pode como opção incluir sais, emolientes, estabilizadores, antimicrobianos, aromas e propelentes.

Incluídos nos métodos e composições farmacêuticas
15 da presente invenção estão as formas isoméricas e os tautômeros dos compostos descritos e sais dos mesmos farmaceuticamente aceitos. Sais farmaceuticamente aceitos ilustrativos são preparados a partir de ácido fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, glucônico,
20 láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurônico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, benzóico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidrobenzóico, fenilacético, mandélico, embônico (pamoico), metanossulfônico, etanossulfônico,
25 benzenossulfônico, pantotênico, toluenossulfônico, 2-hidroxietanossulfônico, sulfanílico, ciclohexilaminossulfônico, algênico, p-hidroxibutírico, galactárico e ácidos galacturônicos.

Exemplos não limitantes de agentes
30 intensificadores de penetração incluem ácidos graxos C8-C22, como ácido isoesteárico, ácido octanóico, e ácido oléico; alcoóis graxos C8-C22, tais como álcool oleil e álcool lauril; ésteres de alquila inferiores de ácidos

graxos C8-C22, como oleato de etil, miristato de isopropil, estearato de butil, e laurato de metil; dialquil ésteres (inferior) de diácidos C6-C22, como adipato de diisopropil; monoglicerídeos de ácidos graxos C8-C22, como monolaurato
5 de gliceril; éter de glicol polietileno álcool tetrahidrofurfuril; polietileno glicol, propileno glicol; 2-(2-etoxietoxi)etanol; éter de monometil glicol dietileno; alquilaril éteres de óxido de polietileno; monometil éteres de óxido de polietileno; dimetil éteres de óxido de
10 polietileno; sulfóxido de dimetil; glicerol; acetato de etil; éster acetoacético; N-alquilpirrolidona; e terpenos.

Agentes espessantes (também denominados agentes gelificantes) adequados para uso na presente invenção incluem polímeros aniônicos neutralizados como o ácido
15 poliacrílico. Os preferenciais são os ácidos poliacrílicos carbômeros, especialmente aqueles produzidos e vendidos por Noveon Inc. de Cleveland, Ohio sob a marca Carbopol®. (Vide as informações em <http://www.noveon.com>, aqui incorporada por meio de citação). Particularmente preferenciais são
20 Carbopols® Ultrez 10, 940, 941, 954, 980, 981, ETD 20001, EZ-2 e EZ-3. Mais preferenciais são Carbopol® 940 e Carbopol® 980. Outros polímeros aniônicos adequados incluem carboxipolimetileno e carboximetil celulose. Também adequados são outros agentes espessantes poliméricos como
25 os emulsificantes poliméricos Pemulen®, e as policarbofilas Noveon®. Agentes espessantes adicionais, intensificadores e adjuvantes podem ser em geral encontrados em The Science and Practice of Pharmacy, de Remington, Meade Publishing Co., United States Pharmacopeia/National Formulary, todos
30 aqui incorporados por meio de citação.

Em uma modalidade, a formulação contém um precursor de agente espessante polimérico aniônico, como um carbômero que é combinado com um neutralizador selecionado

a partir do grupo que consiste de hidróxido de sódio, hidróxido de amônia, hidróxido de potássio, arginina, aminometil propanol, tetrahidroxipropil, etileno diamina, trietanolamina ("TEA"), trometamina, PEG-15 cocamina, diisopropanolamina, e triisopropanolamina, ou suas combinações em uma quantidade suficiente para neutralizar o precursor do agente espessante polimérico aniônico para formar um gel no curso de formação da composição. Agentes neutralizantes adequados e seu uso com os precursores do agente espessante polimérico aniônico selecionados estão descritos em "Neutralizing Carbopol® e Pemulen® Polymers in Aqueous and Hydroalcoholic Systems", Brochura Comercial TDS-237 (Outubro de 1998) por Noveon Inc. de Cleveland, Ohio, aqui incorporada por meio de citação.

Em outra modalidade, a formulação da presente invenção transmite cerca de 0,5 mg a cerca de 50 mg de testosterona, ou seu equivalente, a um indivíduo por unidade de dosagem. Em outra modalidade da presente invenção, a formulação transmite cerca de 5 mg a cerca de 25 mg de testosterona, ou seu equivalente, a um indivíduo por unidade de dosagem. Ainda em outra modalidade da presente invenção, a formulação transmite cerca de 5 mg a cerca de 15 mg de testosterona, ou seu equivalente, a um indivíduo por unidade de dosagem. Em ainda outra modalidade da presente invenção, a formulação transmite cerca de 15 mg a cerca de 25 mg de testosterona, ou seu equivalente, a um indivíduo por unidade de dosagem. Ainda em uma outra modalidade da presente invenção, a formulação transmite cerca de 25 mg a cerca de 50 mg de testosterona, ou seu equivalente, a um indivíduo por unidade de dosagem. Assim, por exemplo, a testosterona em gel, pomada, creme ou patch formulado para administração uma vez ao dia pode conter cerca de 5 mg, ou cerca de 15 mg, ou cerca de 25 mg, ou

cerca de 50 mg de testosterona.

Em uma modalidade, a formulação é um gel, uma pomada, um creme ou um *patch* e compreende a testosterona, um agente intensificador de penetração, tal como miristrato de isopropila, tal como um carbômero neutralizado; um álcool inferior tal como etanol ou isopropanol; e água. Em outra modalidade, a formulação é um gel, uma pomada, um creme ou um *patch* e compreende as seguintes substâncias em percentual aproximado:

10 Tabela 3: Composição da Formulação de Testosterona

SUBSTÂNCIA	QUANTIDADE (p/p)
Testosterona	0,01 a 15%
Agente de intensificação de penetração	0,01 a 50%
Agente gelificante	0,01 a 50%
Álcool inferior	30 a 98%
Água purificada (qs)	Até 100%

Em outra modalidade, a formulação contém um precursor do agente espessante polimérico aniônico, como um carbômero, que é combinado com um neutralizador em quantidade suficiente para formar um gel no curso de formação da composição.

Ainda em outra modalidade, a formulação contém um precursor do agente espessante polimérico aniônico, como um carbômero, que é combinado com um neutralizador que é uma solução aquosa de hidróxido de sódio tal como hidróxido de sódio 0,1, ou hidróxido de sódio 1,5 N, ou hidróxido de sódio 2,0 N ou qualquer outra solução aquosa de resistência conveniente em quantidade suficiente para formar um gel. Em uma modalidade, a composição foi preparada usando entre cerca de 1,0% e 10% de hidróxido de sódio a 0,1 N. Consequentemente, modalidades que empregam qualquer percentual entre cerca de 1,0% e cerca de 10,0% de NaOH 0,1N podem ser usadas, tais como, por exemplo, 1,0%, 2,0%,

3,0%, 4,0%, 5,0%, 6,0%, 7,0%, 8,0%, 9,0% ou 10,0% de NaOH 0,1 N.

Em uma modalidade, em uma composição de 100g, o gel, a pomada, o creme ou o patch podem conter cerca de 0,01 g a cerca de 15 g de testosterona, cerca de 0,01 g a cerca de 50 g de agente intensificador de penetração, cerca de 0,1 g a cerca de 50 g de agente gelificante, e cerca de 30 g a cerca de 98 g de álcool inferior. Em outra modalidade, em uma composição de 100 g, o gel, a pomada, o creme ou o patch podem conter cerca de 0,1 g a 10 g de testosterona, cerca de 0,1 g a cerca de 5 g de agente intensificador de penetração, cerca de 0,1 g a cerca de 5 g de agente gelificante, e cerca de 45 g a cerca de 90 g de álcool inferior e água.

Em outra modalidade, a composição compreende cerca de 0,75% a cerca de 1,2% (p/p) de testosterona; cerca de 0,6% a cerca de 1,2% (p/p) de miristato de isopropil; cerca de 60% a cerca de 80% (p/p) de álcool selecionado do grupo que consiste em etanol e isopropanol; uma quantidade suficiente de um agente espessante para fornecer à composição uma viscosidade superior a cerca de 9000 cps; e água.

Em uma modalidade, a viscosidade da composição da presente invenção é de cerca de 9.000 cps a cerca de 29.000 cps. Consequentemente, a viscosidade da composição da presente invenção pode estar em quantidade entre cerca de 9.000 cps e 29.000, como por exemplo, 9.000, 10.000, 11.000, 12.000, 13.000, 14.000, 15.000, 16.000, 17.000, 18.000, 19.000, 20.000, 21.000, 22.000, 23.000, 24.000, 25.000, 26.000, 27.000, 28.000 ou 29.000 cps.

Em uma modalidade da presente invenção, a composição é obtida pela combinação de 1,0% (p/p) de testosterona; cerca de 0,6% a cerca de 1,4% (p/p) de

miristato de isopropila; cerca de 67% a cerca de 74% (p/p) de etanol; cerca de 0,6% a cerca de 1,4% (p/p) de carbômero; cerca de 6,5% a cerca de 7,5% (p/p) de NaOH 0,1N; e água adicional.

5 Em outra modalidade da presente invenção, a composição é obtida pela combinação de cerca de 0,9% a 1,1% (p/p) de testosterona; cerca de 0,4% a cerca de 0,6% (p/p) de miristato de isopropil; cerca de 68% a cerca de 73% (p/p) de etanol; cerca de 0,85% a cerca de 0,95% (p/p) de
10 carbômero; cerca de 4,6% a cerca de 4,9% (p/p) de NaOH 0,1N; e água adicional.

 Em alguns casos, pode ser preferível usar concentrações mais elevadas de testosterona. Portanto, ainda em outra modalidade da invenção, a composição é
15 obtida pela combinação de 1,15% a 1,8% (p/p) de testosterona; cerca de 0,6% a cerca de 1,2% (p/p) de miristato de isopropil; cerca de 60% a cerca de 80% (p/p) de etanol; cerca de 0,6% a cerca de 1,4% (p/p) de carbômero; e água adicional. Em outro exemplo, a composição
20 pode adicionalmente conter um neutralizador que seja uma solução aquosa de hidróxido de sódio, como hidróxido de sódio a 0,1 N, ou hidróxido de sódio a 1,5 N, ou hidróxido de sódio 2,0 N ou qualquer outra solução aquosa de força conveniente em qualquer suficiente para formar um gel. Em
25 uma modalidade, a composição foi preparada usando entre cerca de 1,0% e 10,0% de hidróxido de sódio. Consequentemente, as modalidades que empregam qualquer percentual entre cerca de 1,0% e 10,0% de NaOH 0,1N podem ser usadas, tais como, por exemplo, 1,0%, 2,0%, 3,0%, 4,0%,
30 5,0%, 6,0%, 7,0%, 8,0%, 9,0% ou 10,0% de NaOH 0,1 N. Assim, em outra modalidade, a composição é obtida pela combinação de cerca de 1,15% a 1,8% (p/p) de testosterona; cerca de 0,6% a cerca de 1,2% (p/p) de miristato de isopropil; cerca

de 60% a cerca de 80% (p/p) de etanol; cerca de 0,6% a cerca de 1,4% (p/p) de carbômero; cerca de 6,5% a cerca de 7,5% (p/p) de NaOH 0,1N; e água adicional.

Ainda em outra modalidade, a composição farmacêutica inclui testosterona em um gel hidroalcoólico. A concentração da testosterona no gel pode ser variável. Por exemplo, a testosterona pode estar em uma concentração de cerca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de 0,3%, cerca de 0,4%, cerca de 0,5%, cerca de 0,6%, cerca de 0,7%, cerca de 0,8%,
10 cerca de 0,9%, cerca de 1%, cerca de 1,1%, cerca de 1,2%, cerca de 1,3%, cerca de 1,4%, cerca de 1,5%, cerca de 1,6%, cerca de 1,7%, cerca de 1,8%, cerca de 1,9%, cerca de 2%, cerca de 2,1%, 2,2%, cerca de 2,3%, cerca de 2,4%, cerca de 2,5%, cerca de 2,6%, cerca de 2,7%, cerca de 2,8%, cerca de
15 2,9%, cerca de 3%, 3,1%, cerca de 3,2%, cerca de 3,3%, cerca de 3,4%, cerca de 3,5%, cerca de 3,6%, cerca de 3,7%, cerca de 3,8%, cerca de 3,9%, cerca de 4%, cerca de 4,1%, cerca de 4,2%, cerca de 4,3%, cerca de 4,4%, cerca de 4,5%, cerca de 4,6%, cerca de 4,7%, cerca de 4,8%, cerca de 4,9%,
20 cerca de 5%, cerca de 5,1%, cerca de 5,2%, cerca de 5,3%, cerca de 5,4%, cerca de 5,5%, cerca de 5,6%, cerca de 5,7%, cerca de 5,8%, cerca de 5,9%, cerca de 6%, cerca de 6,1%, cerca de 6,2%, cerca de 6,3%, cerca de 6,4%, cerca de 6,5%, cerca de 6,6%, cerca de 6,7%, cerca de 6,8%, cerca de 6,9%,
25 cerca de 7%, cerca de 7,1%, cerca de 7,2%, cerca de 7,3%, cerca de 7,4%, cerca de 7,5%, cerca de 7,6%, cerca de 7,7%, cerca de 7,8%, cerca de 7,9%, cerca de 8%, cerca de 8,1%, cerca de 8,2%, cerca de 8,3%, cerca de 8,4%, cerca de 8,5%, cerca de 8,6%, cerca de 8,7%, cerca de 8,8%, cerca de 8,9%,
30 cerca de 9%, cerca de 9,1%, cerca de 9,2%, cerca de 9,3%, cerca de 9,4%, cerca de 9,5%, cerca de 9,6%, cerca de 9,7%, cerca de 9,8%, cerca de 9,9%, cerca de 10% em peso por peso da composição. O intensificador nesta modalidade inclui

miristato de isopropila, que pode estar presente em uma concentração de cerca de 0,5%, cerca de 0,65%, 0,75%, cerca de 0,85%, 0,95%, cerca de 1%, 2%, cerca de 3%, cerca de 4% e cerca de 5% em peso da composição. A composição farmacêutica também inclui um álcool C1-C4 presente em uma concentração de cerca de 70%, cerca de 71%, 71,4%, cerca de 71,8%, 72%, cerca de 72,3%, 72,5%, cerca de 72,7%, cerca de 73%, cerca de 73,5%, cerca de 74%, cerca de 74,5%, cerca de 75% em peso por peso da composição. Ainda, a composição farmacêutica inclui ácido poliacrílico e/ou carboximetilcelulose como agente gelificante. Em uma modalidade, o agente gelificante é o ácido poliacrílico presente em uma concentração de cerca de 1% em peso por peso da composição.

Um dito gel de testosterona foi disponibilizado apenas recentemente nos Estados Unidos sob a marca AndroGel® pela Unimed Pharmaceuticals, Inc., Marietta, Georgia, a cessionária deste pedido. Em uma modalidade, o gel é compreendido das seguintes substâncias em quantidades aproximadas:

Tabela 4: Composição do Androgel®

SUBSTÂNCIA	QUANTIDADE (p/p) POR 100 G DE GEL
Testosterona	1,0 g
Carbopol 980	0,90 g
Miristato de Isopropila	0,50 g
NaOH 0,1 N	4,72 g
Etanol (96% v/v)	71,4 g*
Água purificada (qs)	Até 100 g

* Correspondente a 67 g de etanol

Um indivíduo versado na técnica considerará interessante que os constituintes da formulação possam variar em quantidades que ainda estejam inseridas no espírito e no escopo da presente invenção. Por exemplo, a composição pode conter cerca de 1% (p/p) de Testosterona, cerca de 0,9% (p/p) de Carbopol 980, cerca de 0,5% (p/p) de

miristato de isopropila, cerca de 4,72% (p/p) de NaOH 0,1 N, cerca de 71,4% (v/v) de etanol (com pureza de cerca de 96%), e água purificada até 100%. Em diversos casos, pode ser preferível utilizar concentrações mais elevadas de

5 testosterona. Portanto, em outro exemplo, a composição pode conter cerca de 1,15% a cerca de 1,8% (p/p) de Testosterona, cerca de 0,6% a cerca de 1,4% (p/p) de Carbopol 980, cerca de 0,6% a cerca de 1,2% (p/p) de miristato de isopropila, cerca de 6,5% a cerca de 7,5%

10 (p/p) de NaOH 0,1 N, cerca de 60% a cerca de 80% (v/v) de etanol (com pureza de cerca de 96%), e água purificada até 100%. Em outro exemplo, a composição pode conter cerca de 0,1 a cerca de 10,0 g de Testosterona, cerca de 0,1 a cerca de 5,0 g de Carbopol 980, cerca de 0,1 a cerca de 5 g de

15 miristato de isopropila, e cerca de 30,0 a cerca de 98,0 g de etanol.

Ainda em outra modalidade, a composição compreende testosterona em quantidade superior a 0,01%, um agente intensificador da penetração em uma quantidade

20 superior a cerca de 0,1%, um agente espessante em uma quantidade superior a cerca de 0,1%, e um álcool em quantidade superior a cerca de 30% p/p da composição.

O gel é esfregado ou colocado sobre uma área da pele do indivíduo até secar. O gel seca rapidamente, isto

25 é, no intervalo entre cerca de 30 segundos a cerca de 3 minutos após a aplicação. Ilustrativamente, o gel é esfregado sobre uma área da pele, por exemplo, na parte superior da coxa ou do quadril uma vez ao dia. Em seguida à aplicação, o indivíduo lava as mãos. A aplicação do gel

30 resulta em um aumento do nível de testosterona com um desejável perfil farmacocinético e é eficaz no tratamento ou prevenção do hipogonadismo e/ou do baixo nível de testosterona, ou dos sintomas associados ou relacionados ao

hipogonadismo e/ou ao baixo nível de testosterona do indivíduo. A composição, sendo assim, é útil no tratamento de várias condições ou doenças tanto em adolescentes com idades inferiores a 18 anos, quanto em adultos com idades iguais ou superiores a 18 anos.

Em outra modalidade, a presente invenção emprega um pacote que possui um revestimento de polietileno compatível com os componentes de um gel de testosterona, conforme descrito abaixo. O pacote pode conter uma dose unitária ou doses múltiplas.

Em outra modalidade, os métodos e as composições empregam uma composição que é dispensada a partir de um recipiente rígido com múltiplas doses (por exemplo, com uma bomba manual) que possui um pacote laminar maior, por exemplo, da composição no interior do recipiente. Esses pacotes maiores também podem compreender um revestimento de polietileno, como acima. Em uma modalidade, o recipiente de múltiplas doses compreende uma bomba sem ar que compreende um estojo laminado revestido com polietileno no interior de uma caixa contendo uma bomba manual. Em uma modalidade, o estojo laminado revestido com polietileno compreende 44 g ou 88 g do produto. Em uma modalidade, a bomba é capaz de dispensar uma quantidade total de cerca de 75 g de gel. Em uma modalidade, a bomba é preparada antes do uso, tal como, por exemplo, comprimindo completamente a bomba três vezes e descartando o gel. Em uma modalidade, a bomba contém produto suficiente para permitir a preparação e um número estabelecido de doses precisas. Em uma modalidade, cada compressão completa da bomba libera 1,25 g de gel de testosterona. Nessa modalidade, uma dose de 3,75 g de gel exigiria 3 compressões da bomba. Uma dose de 5g exigiria 4 compressões da bomba. Uma dose de 7,5 g exigiria 6 compressões da bomba. Uma dose de 10 g exigiria 8

compressões da bomba, e assim por diante. Naturalmente, cada compressão da bomba pode liberar qualquer quantidade de gel de testosterona adequada para a liberação da dose desejada. De fato, em outra modalidade, cada compressão completa da bomba libera 0,5 g de gel de testosterona. Nesta modalidade, uma dose de 5 g de gel exigiria 10 compressões da bomba, e assim por diante. O tamanho do estojo, a quantidade dispensada e o volume de liberação por compressão não estão limitadas a essas modalidades e podem ser alteradas ou ajustadas para atender às necessidades da população de pacientes.

Tem sido mostrado, e é discutido na Patente N° U.S. 6.503.894, nos Pedidos de Patente Publicados 2002/0183296, 2003/0022877, 2003/0050292, 2003/139384, 2003/0232072, 2004/0002482, 2004/0092494 e nos Pedidos de Patente Ser. N° 09/703.753, 10/787.071, 10/825.540, 10/828.678, 10/829.618, 10/867.435, 10/924.421 e 10/925.421, aqui incorporada por meio de citação em sua totalidade, que a aplicação transdérmica de testosterona usando AndroGel® em homens hipogonodais resulta em níveis de testosterona, humor, libido e desempenho sexual aprimorados. Conforme aqui revelado, descobriu-se que AndroGel® também pode ser usado para o tratamento de hipogonadismo pediátrico.

Os métodos e composições da presente invenção oferecem melhores opções de tratamento, prevenção, reversão, suspensão ou diminuição da evolução do hipogonadismo ou outra disfunção associada a baixos níveis de testosterona, por exemplo, um adolescente do sexo masculino entre 9 e 17 anos de idade (inclusive), quando comparado aos disponíveis na atualidade.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica da presente invenção é administrada uma, duas, ou três vezes

ao dia, ou quantas vezes necessário para que o efeito terapêutico desejado seja atingido. Em outra modalidade, a composição da presente invenção é administrada uma, duas, ou três vezes ao dia em dias alternados. Em outra
5 modalidade, a composição da presente invenção é administrada uma, duas, ou três vezes ao dia de forma semanal, quinzenal ou mensal.

Em uma modalidade, uma dose terapeuticamente eficaz está entre cerca de 0,5 g e abaixo de cerca de 5,0
10 g, preferencialmente entre cerca de 0,5 g e 2,5 g.

A composição é capaz de liberar o esteróide após a aplicação da composição à pele em uma taxa e duração que libera em uma modalidade da presente invenção pelo menos cerca de 10 µg por dia do esteróide ao soro sanguíneo do
15 indivíduo.

Em outra modalidade da presente invenção, a composição é capaz de liberar a testosterona após a aplicação da composição à pele de um indivíduo em uma taxa e duração que atinja uma concentração sérica circulante de
20 testosterona superior a cerca de 100 ng/dL de soro.

Em outra modalidade da presente invenção, a composição é capaz de liberar a testosterona após a aplicação da composição à pele de um indivíduo em uma taxa e duração que atinja uma concentração sérica circulante de
25 testosterona total superior a cerca de 100 ng/dL de soro durante um período de tempo que se inicia cerca de 0,5 horas após a administração e que termina cerca de 24 horas após a administração.

Em outra modalidade da presente invenção, após a
30 administração da composição, uma $C_{\max}$ obtida está entre cerca de 100 e 1000 ng/dL.

Em outra modalidade da presente invenção, a composição é fornecida a um indivíduo para uma

administração diária em uma dose de cerca de 0,5 g a cerca de 2,5 g, tais como, por exemplo, cerca de 0,5 g ou cerca de 1,5 g, ou cerca de 2,5 g. Qualquer outra dose adequada também pode ser administrada.

5 Ainda em outra modalidade da presente invenção, o indivíduo carente do tratamento possui um nível de testosterona sérico antes da primeira aplicação (pré-tratamento) da composição da presente invenção inferior a cerca de 100 ng/dL. Em outra modalidade da presente
10 invenção, o indivíduo carente do tratamento possui um nível de testosterona sérico antes da primeira aplicação (pré-tratamento) da composição da presente invenção inferior à faixa normal de um adolescente do sexo masculino no Estágio de Tanner II, isto é, inferior a cerca de 5 e cerca de 70
15 ng/dL, conforme mostrado na Tabela 1.

 Em outra modalidade da presente invenção, quando subsequentemente um período mínimo aproximado de 30 dias de administração diária da composição da presente invenção, a concentração sérica de testosterona em um indivíduo é de ao
20 menos cerca de 100 ng/dL a cerca de 1000 ng/dL, como, por exemplo, cerca de 100 ng/dL a cerca de 500 ng/dL, cerca de 200 ng/dL a cerca de 300 ng/dL, cerca de 200 ng/dL a cerca de 400 ng/dL, ou cerca de 200 ng/dL a cerca de 500 ng/dL.

 Ainda em outra modalidade da presente invenção,
25 quando após a administração diária da composição da presente invenção a concentração total de testosterona em um indivíduo é superior a cerca de 100 ng/dL. Em uma modalidade, a concentração total de testosterona sérica em um indivíduo é superior a cerca de 200 ng/dL, cerca de 300
30 ng/dL, cerca de 400 ng/dL ou cerca de 500 ng/dL. Em uma modalidade, a concentração total de testosterona é medida após 24 horas de administração. Em uma modalidade, a concentração total de testosterona é medida após mais de 2

dias de administração diária, como, por exemplo, após 10 dias, 14 dias, 20 dias ou 30 dias.

Em outra modalidade dos métodos, conjuntos, combinações, e composições da presente invenção, a
5 composição da presente invenção é administrada uma, duas ou três vezes ao dia em um indivíduo por no mínimo cerca de 4 dias. Em uma modalidade, a composição é administrada uma vez ao dia.

A presente invenção é ainda ilustrada pelo
10 exemplo a seguir, que não deve ser interpretado de forma limitante. O teor de todas as referências citadas em todo o presente pedido é expressamente incorporado por meio de citação. A prática da presente invenção empregará, salvo quando indicado em contrário, técnicas convencionais de
15 farmacologia e farmacêutica, que estão inseridas no escopo da técnica.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Avaliação Farmacocinética de Gel de Testosterona (1%) em Indivíduos do Sexo Masculino Pré-
20 Pubertal Na Adolescência

Objetivos

Avaliar as concentrações de testosterona sérica no estado estável, as características farmacocinéticas (PK), e a segurança e a tolerabilidade de gel de
25 testosterona 1% em indivíduos pré-pubertais do sexo masculino na adolescência com insuficiente produção de testosterona. A avaliação primária das características de PK baseou-se nos parâmetros PK do estado estável determinados a partir das concentrações totais de
30 testosterona.

Métodos

Formulações: AndroGel®, 1% de testosterona, foi preparada e fornecida por Solvay Pharmaceuticals, Inc.

Desenho: Um estudo aberto, multicêntrico, de dose escalonada conduzido em até 18 meninos pré-pubertais em idade adolescente. Havia um grupo de tratamento e três períodos de tratamento (Período de Tratamento 1, 2 e 3) durante os quais os indivíduos aplicaram um das três doses escalonadas de gel de testosterona a 1% (0,5 g, 1,5 g, e 2,5 g contendo 5 mg, 15 mg, e 25 mg de testosterona, respectivamente) por 4 dias consecutivos. Cada período de tratamento foi separado por um período de eliminação do tratamento de até 14 dias.

Um diagrama esquemático do estudo é exibido na Tabela 5.

Tabela 5: Esquema de Estudo

Fase de Avaliação Farmacocinética						
Triagem	Linha de base	Período de Tratamento 1: 0,5 g de gel de testosterona a 1%	Período de eliminação	Período de Tratamento 2: 1,5 g de gel de testosterona a 1%	Período de eliminação	Período de Tratamento 3: 2,5 g de gel de testosterona a 1%
		Visita 1		Visita 2		Visita 3
Dias 1 - 14	Dia 0	4 dias	Não mais que 14 dias	4 dias	Não mais que 14 dias	4 dias
→	→	→		→		→

Tratamentos administrados: Três diferentes doses de gel de testosterona a 1% foram utilizadas nesse estudo (0,5 , 1,5 g e 2,5 g), e administradas topicamente durante três períodos de tratamento, conforme indicado na Tabela 6. A testosterona em gel a 1% foi fornecida em garrafas de múltiplas doses contendo bombas calibradas para dispensar 0,5 g de testosterona em gel a 1%, conforme mostrado na

Tabela 6.

Tabela 6: Determinação da Dose de Testosterona em Gel

Dose de Testosterona em Gel a (1%)		
Período de Tratamento 1: 0,5 g (5 mg de testosterona) 1 atuação por dose calibrada	Período de Tratamento 2: 1,5 g (15 mg de testosterona) 3 atuações por dose calibrada	Período de Tratamento 3: 2,5 g (25 mg de testosterona) 5 atuações por dose calibrada

Cada indivíduo recebeu uma dose única de
 5 testosterona em gel a 1% ao longo de cada período de 4 dias, com um período de eliminação de 14 dias entre tratamentos. A droga do estudo foi aplicada de modo tópico uma vez ao dia pelas manhãs. A tabela adiante relaciona os
 10 ingredientes combinados para que fosse produzida a formulação usada no estudo.

Tabela 7: Ingredientes Combinados para Produzir a Formulação do Estudo (% p/p)

Componente	Função	Quantidade (p/p) por 100 g
Testosterona	Ingrediente farmacêutico ativo	1,0 g
Álcool (95% v/v) *	Intensificador de absorção	71,4 g
Miristato de isopropil	Intensificador de absorção	0,50 g
Carbopol 980	Precursor de agente espessante	0,90 g
Hidróxido de sódio a 0,1 N	Neutralizador	4,72 g
Água purificada (qs)	Solvente	Até 100 g

* Equivalente a cerca de 68,1% de álcool absoluto na formulação

15 Principais Critérios de Inclusão

(a) Os pais ou o guardião legal assinaram um consentimento informado e os indivíduos assinaram um consentimento de acordo com as leis locais.

(b) Indivíduos do sexo masculino de 13 a 17 anos
 20 de idade, inclusive, portadores de hipogonadismo primário

ou secundário ou CDGP;

(c) Para indivíduos ingênuos em termos de testosterona, na condição de maturação pré-pubertal, conforme indicado por: (i) Volume do testículo ≤ 3 mL e
5 (ii) Concentração de testosterona ≤ 50 ng/dL;

(d) Idade óssea de ao menos 10,5 anos; e

(e) Hemoglobina de ao menos 21 g/dL e hematócrito de ao menos 36%.

Indivíduos: Um total de dezessete (17) meninos
10 pré-pubertais em idade adolescente foi cadastrado e forneceu dados para a avaliação de concentração sérica nos níveis de dose de 0,5 g/dia e de 1,5 g/dia. Quatro dos dezessete indivíduos não completaram o nível de dose de 2,5 g/dia devido à obtenção de valores de testosterona sérica
15 superiores a 200 ng/dL. Portanto, treze (13) indivíduos que receberam os dados de concentração sérica no nível de dose de 2,5 g/dia. Os indivíduos que interromperam o tratamento em decorrência do nível excedente de testosterona sérica de 200 ng/dL foram considerados finalizadores do estudo devido
20 ao limite superior a 200 ng/dL definido pelo protocolo. Dos dezessete (17) indivíduos cadastrados, treze (13) indivíduos foram diagnosticados com hipogonadismo primário ou secundário e quatro (4) foram diagnosticados com CDGP.

Demografia do Indivíduo: A Tabela 8 fornece a
25 estatística resumida das características demográficas e da linha de base para todos os indivíduos.

Tabela 8: Características Demográficas de Todos os Indivíduos

Parâmetro	Estatística	População de Indivíduos		
		CDGP	Hipogonadal	Todos os Indivíduos
	n	4	13	17
Idade	Média (SD)	14,5 (1,29)	14,8 (1,57)	14,8 (1,48)

Raça	n	4	13	17
Branca	n(%)	4 (100)	9 (69,2)	13 (76,5)
Negra ou Afro-americana	n(%)	0	1 (7,7)	1 (5,9)
Índio americano ou Nativo do Alaska	n(%)	0	0	0
Asiático	n(%)	0	0	0
Havaiano nativo ou outro ilhéu do Pacífico	n(%)	0	0	0
Duas ou mais raças	n(%)	0	0	0
Desconhecida	n(%)	0	3 (23,1)	3 (17,6)
Etnia	n	4	13	17
Hispanico ou Latino	n(%)	0	3 (23,1)	3 (17,6)
Não Hispanico ou Latino	n(%)	4 (100)	10 (76,9)	14 (82,4)
Altura (cm)	n	4	13	17
	Média (SD)	162,5 (15,24)	166,1 (12,18)	165,3 (12,54)
Peso (kg)	n	4	13	17
	Média (SD)	55,5 (21,78)	61,8 (12,71)	60,3 (14,75)

Nota: Os percentuais se baseiam no número de indivíduos que receberam o medicamento de estudo.

Nota: Três indivíduos não foram reportados em relação à raça, entretanto, a página de CRF para os dados demográficos foi revisada durante o estudo: desde o registro da raça (inclusive a categoria dos hispânicos) até o registro tanto da raça quanto da etnia. Esses indivíduos foram reportados como sendo da raça hispânica, e subsequentemente isso foi capturado como etnia latina ou hispânica, e a raça foi registrada com ausente.

Procedimentos e Avaliações

Administração da Dose: Três doses progressivas de gel de testosterona a 1% (0,5 g, 1,5 g e 2,5 g, contendo 5 mg, 15 mg e 25 mg de testosterona, respectivamente) foram aplicadas uma vez ao dia pela manhã por quatro dias consecutivos com um período de eliminação entre cada dose. Os indivíduos foram instruídos a lavar o local da aplicação com água e sabão 8-10 horas após cada dose.

O Período de Eliminação foi definido como o período entre o dia subsequente à última aplicação do medicamento de estudo na última visita do período de tratamento e o dia anterior à primeira aplicação na visita do tratamento seguinte (inclusive). Cada período de tratamento foi separado por um período de eliminação de até 14 dias.

Amostragem Farmacocinética: Amostras de sangue para medições farmacocinéticas (PK) das concentrações séricas da testosterona livre, biodisponível, e total e DHT total foram coletadas cinco minutos antes da aplicação da testosterona em gel a 1% (pré-dose), e a 1, 2, 4, 8, 12 e 24 horas após a aplicação no Dia 4 dos Períodos de Tratamento 1, 2 e 3. Também foram coletadas amostras nos mesmos pontos de tempo nominais no Dia 0, que foi o dia anterior à primeira dose, com base no "tempo de dosagem projetado" durante os períodos de tratamento. Uma amostra de sangue opcional pode ter sido coletada entre 2 e 12 horas após a aplicação da testosterona em gel a 1% no Dia 1 dos Períodos de Tratamento 1, 2 e 3.

Método Bioanalítico: Medições da testosterona livre, biodisponível, e total, assim como do DHT total, E2, FSH, LH, e SHBG foram realizadas em Esoterix Laboratory Services, 4301 Lost Hills Road, Calabasas Hills, CA 91301.

Critérios de Avaliação

Segurança: Medição dos sinais vitais, ECG, exame físico, determinações laboratoriais clínicas (inclusive medição de PSA), DRE e IPSS, testosterona segura e hematócrito.

Análise Farmacocinética: Concentrações séricas (isto é, concentrações observadas) para testosterona livre, biodisponível, e total e DHT total estão resumidas, descritivamente (n, média, DS, CV%, mínima, máxima, mediana

e média geométrica) para cada tempo de amostragem serial na Linha de Base (Dia 0) e para cada período de tratamento (no Dia 4 dos Períodos de Tratamento 1, 2 e 3). Adicionalmente, as concentrações ajustadas pela Linha de Base para cada período de tratamento para a testosterona livre, biodisponível, e total e DHT total também foram resumidas descritivamente. Os dados resumidos foram apresentados para todos os indivíduos (17 indivíduos) separadamente. Os parâmetros farmacocinéticos incluídos são os seguintes:

- 10 (a) $AUC_{0-24,ss}$: área sob a curva de 0 a 24 horas, determinado com o uso da regra trapezoidal linear; um mínimo de quatro pontos de dados foram necessários para o cálculo da AUC; caso contrário a AUC foi dada como dado faltante;
- 15 (b) $C_{max,ss}$: concentração máxima observada ao longo de um intervalo de dosagem de 24 horas.
- (c) $t_{max,ss}$: hora em que a C_{max} ocorreu.
- (d) $C_{min,ss}$: concentração mínima observada ao longo de um intervalo de dosagem de 24 horas.
- 20 (e) $t_{min,ss}$: hora em que a C_{min} ocorreu.
- (f) $C_{medio, ss}$: média da concentração em relação ao tempo ao longo do intervalo de dosagem, determinado pela $AUC_{0-24}/24$;
- (g) Índice de Flutuação: a extensão da variação na concentração sérica ao longo do curso de um único dia, calculada como $(C_{max} - C_{min}) / C_{medio}$;

Métodos estatísticos: A estatística resumida para os dados selecionados coletados durante este estudo é apresentada para fornecer uma descrição geral dos indivíduos estudados e um panorama dos resultados de segurança e de PK. As variáveis de categoria estão resumidas pela apresentação do número e do percentual de indivíduos em cada categoria. Variáveis contínuas estão

resumidas usando n, média, SD, valor mínimo e valor máximo.

Valores da Linha de Base da Testosterona da Triagem

Na triagem, todos os indivíduos imaturos à
 5 testosterona tiveram concentrações ≤ 50 ng/dL, confirmando
 sua condição hipogonadal anterior à exposição à droga do
 estudo. Cerca de dois terços de todos os indivíduos eram
 imaturos à terapia do androgênio antes do início do estudo
 (11 indivíduos, 64,7%). A Tabela 9 fornece as concentrações
 10 hormonais séricas da linha de base da triagem para todos os
 indivíduos.

Tabela 9: Características da Linha de Base para Todos os Indivíduos

Parâmetro	Estatística	População de Indivíduos		
		CDGP	Hipogonadal	Todos os Indivíduos
O indivíduo era ingênuo à terapia de androgênio antes de entrar no estudo				
Sim	n(%)	3 (75,0%)	8 (61,5%)	11 (64,7%)
Não	n(%)	1 (25,0%)	5 (38,5%)	6 (35,3%)
Concentrações Hormonais Séricas				
Testosterona Total (ng/dL)	n	4	13	17
	Média (SD)	97,3 (97,80)	62,3 (118,90)	70,5 (112,38)
	Mediana	85,0	17,0	19,0
	Faixa	3,0, 216,0	3,0, 421,0	3,0, 421,0
Testosterona Livre (ng/dL)	n	4	13	17
	Média (SD)	6,4 (6,17)	7,8 (12,91)	7,5 (11,51)
	Mediana	5,5	2,5	2,5
	Faixa	0,5, 14,0	0,7, 38,0	0,5, 38,0
DHT Total	n	4	13	17
	Média (SD)	14,9	8,1 (9,71)	9,7 (10,59)

		(13,19)		
	Mediana	12,8	4,9	5,4
	Faixa	2,0 32,0	2,0, 36,0	2,0, 36,0
Nota: Os percentuais se baseiam no número de indivíduos que receberam o medicamento do estudo.				

A concentração sérica média total foi de 70, 5 ng/dL, porém, a média parece ter sido desviada à medida que a concentração sérica mediana total foi igual a 19,0 ng/dL.

Resultados Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos

5 Dos 17 indivíduos cadastrados no estudo, 13 indivíduos completaram todos os três períodos de tratamento (tratamento de 0,5, 1,5 e 2,5 g de testosterona em gel a 1%). Quatro indivíduos não completaram o último período de tratamento na medida em que a testosterona sérica
10 ultrapassava o nível de > 200 ng/dL.

Dados Tempo-Concentração de Testosterona

A Figura 1 mostra os perfis da concentração média observada para a testosterona biodisponível, livre e total e o DHT total para todos os grupos de tratamento. A
15 Figura 2 mostra os perfis de concentração média ajustada pela linha de base para a testosterona biodisponível, livre e total e o DHT total para todos os grupos de tratamento.

Com referência às Figuras 1 e 2, observou-se um aumento relacionado à dose nas concentrações de
20 testosterona total (observada) ao longo de todo o perfil de tempo-concentração, acompanhando cada aumento de dose (doses de 0,5, 1,5 e 2,5 g de testosterona em gel a 1% contendo 5, 15 e 25 mg de testosterona, respectivamente). Em todos os níveis de dose de testosterona em gel, as
25 concentrações de testosterona total foram aumentadas acentuadamente em comparação à Linha de Base. Os perfis séricos médios de tempo-concentração foram bastante achatados, indicando que as concentrações de testosterona foram mantidas em níveis praticamente constantes por todo o

dia. As concentrações nas 24 horas após a dose foram comparáveis à pré-dose dentro de cada grupo da dose, exceto o grupo com a dose de 2,5 g, sugerindo que as concentrações de testosterona total foram representativas das condições do estado estável no Dia 4. Os dados de concentração média 24 horas após a dose para o grupo de tratamento de 2,5 g foi mais elevado do que a pré-dose, e poderia decorrer da contribuição da uma concentração de testosterona total anômala do Indivíduo 201/2004 que foi de 2 a 5 vezes mais alta do que a do restante dos indivíduos no mesmo grupo de tratamento. Os perfis das concentrações observadas para a testosterona livre e biodisponível e DHT total praticamente reproduziram os resultados observados para a testosterona total. Os perfis tempo-concentração "ajustados pela Linha de Base" para todos os grupos de tratamento e para todos os analitos acompanharam um padrão similar.

A Figura 3 mostra os níveis de pré-dose da testosterona total ajustada pela Linha de Base para todos os períodos de tratamento antes do tratamento com 0,5 g, 1,5 g, e 2,5 g de testosterona em gel a 1%. Em geral, as concentrações médias da pré-dose aumentaram com o aumento da dose.

Parâmetros Farmacocinéticos

A Tabela 10 resume os parâmetros PK para a testosterona total e livre e DHT total após o tratamento.

Tabela 10: Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos Observados em Todos os Indivíduos Após o Tratamento

Analito	Média aritmética (SD)			
	Parâmetro	0,5g (n=17)	1,5g (n=17)	2,5g (n=13)
T-Total	$C_{max,ss}$ (ng/dL)	211,3 (147)	361,0 (217,8)	492,8 (291,7)
	$C_{medio,ss}$ (ng/dL)	140,5 (111,7)	241,8 (133,70)	326,0 (188,0)
	$T_{max,ss}$ (h) ^[a]	2,00 (0,0 - 24,03)	4,00 (0,0 - 24,25)	12,08 (0,0 - 24,0)

	AUC _{0-24,ss} (ng*h/dL)	3372 (2683)	5808 (3220)	7853 (4511)
T-Livre	C _{max,ss} (pg/dL)	31,80 (22,47)	53,94 (29,47)	86,31 (62,44)
	C _{médio,ss} (pg/mL)	19,67 (15,01)	34,93 (15,68)	53,73 (42,76)
	T _{max,ss} (h) ^[a]	2,00 (0,0 - 24,03)	4,00 (0,0 - 24,25)	12,00 (0,0 - 24,0)
	AUC _{0-24,ss} (pg*h/mL)	472,4 (361,0)	839,2 (376,8)	1294 (1027)
DHT Total	C _{max,ss} (ng/dL)	31,71 (17,15)	53,29 (38,78)	76,31 (43,58)
	C _{médio,ss} (ng/dL)	21,94 (12,20)	40,50 (26,34)	54,03 (33,87)
	T _{max,ss} (h) ^[a]	8,00 (0,0 - 25,00)	12,00 (0,0 - 24,25)	12,00 (0,0 - 24,0)
	AUC _{0-24,ss} (ng*h/dL)	527,2 (293,3)	974,4 (637,8)	1301 (813)
T- Biodisponível	C _{max,ss} (ng/dL)	59,70 (44,82)	100,4 (63,0)	163,3 (125,1)
	C _{médio,ss} (ng/dL)	37,11 (29,23)	61,70 (30,84)	102,1 (89,6)
	T _{max,ss} (h) ^[a]	2,00 (0,0 - 24,03)	4,00 (0,0 - 24,25)	12,0 (0,0 - 24,0)
	AUC _{0-24,ss} (ng*h/dL)	889,8 (700,3)	1428 (742)	2462 (2158)

[a] A estimativa é a faixa e o valor mediano para o parâmetro PK.

0,5 g = 500 mg de testosterona em gel a 1%

1,5 g = 1500 mg de testosterona em gel a 1%

2,5 g = 2500 mg de testosterona em gel a 1%

T total = testosterona total

T livre = testosterona livre

T biodisponível = testosterona biodisponível

DHT = dihidrotestosterona

Com referência à Tabela 10, a mediana observada t_{max} para a testosterona total variou de 2 a 12 horas em todos os 3 períodos de tratamento. Um aumento relacionado à dose na exposição média (as médias de AUC_{0-24,ss}, C_{max,ss}, e C_{médio,ss}) à testosterona total foi observado com a dose crescente, muito embora este aumento fosse inferior à proporcionalidade da dose. Os parâmetros AUC_{0-24,ss}, C_{max,ss}, e C_{médio,ss} mostraram um aumento de 2,3 vezes para um aumento de 5 vezes da dose (5 mg a 25 mg) de testosterona,

respectivamente. Resultados similares foram observados para a testosterona livre e biodisponível.

Para o DHT total, a mediana observada $t_{\max}$ variou de 8 a 12 horas em todos os 3 períodos de tratamento. Os parâmetros $AUC_{0-24,ss}$, $C_{\max,ss}$, e $C_{\text{avg},ss}$ mostraram um aumento de 2,5 vezes para um incremento de 5 vezes da dose (5 mg a 25 mg) de testosterona, respectivamente.

A Tabela 11 abaixo fornece os parâmetros PK ajustados pela Linha de Base para a testosterona total, livre e biodisponível e DHT total. A $t_{\max}$ mediana ajustada pela Linha de Base para a testosterona total variou de 2 a 8,08 horas em todos os três períodos de tratamento. Para os parâmetros ajustados pela linha de base da testosterona total, livre e biodisponível e DHT total, as tendências foram semelhantes àquelas dos parâmetros PK "observados".

Tabela 11: Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos Ajustados pela Linha de Base em Todos os Indivíduos

Analito	Média Aritmética (SD)			
	Parâmetro	0,5g (n=17)	1,5g (n=17)	2,5g (n=13)
T-Total	$C_{\max,ss}$ (ng/dL)	137,3 (66,6)	288,5 (177,8)	387,5 (311,3)
	$C_{\text{medio},ss}$ (ng/dL)	67,85 (36,61)	166,9 (98,5)	227,4 (189,1)
	$T_{\max,ss}$ (h) ^[a]	2,0 (0,0 - 24,03)	4,00 (0,0 - 24,25)	8,08 (0,0 - 24,0)
	$AUC_{0-24,ss}$ (ng*h/dL)	1634 (883)	4014 (2382)	5482 (4539)
T-livre	$C_{\max,ss}$ (pg/dL)	22,72 (13,17)	44,47 (28,63)	73,02 (64,14)
	$C_{\text{medio},ss}$ (pg/mL)	10,94 (6,69)	25,70 (16,64)	41,41 (42,24)
	$T_{\max,ss}$ (h) ^[a]	12,0 (0,0 - 24,03)	4,00 (0,0 - 24,25)	12,03 (0,0 - 24,0)
	$AUC_{0-24,ss}$ (pg*h/mL)	263,1 (160,4)	617,8 (400,5)	999,5 (1019,2)
DHT Total	$C_{\max,ss}$ (ng/dL)	23,86 (12,60)	45,01 (36,36)	67,15 (43,87)
	$C_{\text{medio},ss}$ (ng/dL)	14,77 (8,50)	33,36 (24,76)	45,28 (32,69)

	$T_{max,ss}$ (h) ^[a]	7,98 (0,0 - 24,00)	12,00 (0,0 - 24,25)	12,00 (0,0 - 24,0)
	$AUC_{0-24,ss}$ (ng*h/dL)	355,3 (204,8)	802,5 (599,8)	1090 (785)
T- Biodisponível	$C_{max,ss}$ (ng/dL)	43,28 (27,12)	81,65 (62,07)	141,5 (125,6)
	$C_{medio,ss}$ (ng/dL)	21,20 (13,72)	44,92 (32,39)	79,26 (86,86)
	$T_{max,ss}$ (h) ^[a]	4,0 (0,0 - 24,03)	4,0 (0,0 - 24,25)	4,0 (0,0 - 24,0)
	$AUC_{0-24,ss}$ (ng*h/dL)	509,4 (328,5)	1079 (779)	1911 (2091)

[a] A estimativa é a faixa e o valor mediano para o parâmetro PK.

0,5 g = 500 mg de testosterona em gel a 1%

1,5 g = 1500 mg de testosterona em gel a 1%

2,5 g = 2500 mg de testosterona em gel a 1%

T total = testosterona total

T livre = testosterona livre

T biodisponível = testosterona biodisponível

DHT total = dihidrotestosterona

Conclusões

A farmacocinética da testosterona livre e total e DHT total foi caracterizada na população pediátrica de indivíduos jovens do sexo masculino hipogonadais após a aplicação tópica de 0,5 g, 1,5 g e 2,5 g de testosterona gel a 1%.

Os perfis de tempo-concentração do estado estável foram relativamente achatados para todos os analitos, indicando que concentrações de tais analitos permaneceram em níveis praticamente estáveis em todo o intervalo de dosagem.

O aumento relacionado à dose na exposição ($AUC_{0-24,ss}$, $C_{max,ss}$, e $C_{medio,ss}$) foi observado para a testosterona total e livre com doses crescentes de testosterona em comparação às concentrações da Linha de Base. Muito embora o incremento não seja proporcional à dose, não há indício de desvio da farmacocinética linear.

A testosterona em gel a 1% parece ser segura e bem tolerada nesta população de indivíduos pediátricos,

visto que não houve morte ou outros eventos adversos durante esse estudo. Também não houve alterações clinicamente significativas desde a Linha de Base até a Visita Final durante a Fase de Avaliação Farmacocinética para quaisquer parâmetros lipídicos, hematológicos, de 5 química do sangue ou urinálise.

Todas as referências, inclusive publicações, pedidos de patente, e patentes, citadas no presente são aqui incorporados por meio de citação na mesma extensão 10 como se cada referência fosse específica e individualmente indicada para ser incorporada por referência e estivessem aqui descritas na íntegra.

Os usos de valores numéricos individuais são declarados como aproximações como se os valores fossem precedidos pelas palavras "cerca de" ou "aproximadamente". 15 Do mesmo modo, os valores numéricos nas várias faixas especificadas neste pedido, salvo expressamente indicado em contrário, são declarados como aproximações como se os valores máximos e mínimos contidos nas faixas declaradas 20 fossem precedidos das palavras "cerca de" ou "aproximadamente". Dessa maneira, as variações superiores e inferiores das variações declaradas podem ser usadas para que sejam atingidos substancialmente os mesmos resultados dos valores englobados pelas faixas. Conforme aqui usado, 25 os termos "cerca de" ou "aproximadamente", quando referente a um valor numérico, terão o significado comum e usual para um indivíduo versado na técnica a qual a matéria esteja mais intimamente relacionada ou à técnica relevante à faixa ou elemento em questão. O valor da amplitude dos limites 30 numéricos estritos dependerá de inúmeros fatores. Por exemplo, alguns dos fatores que podem ser considerados incluem a criticalidade do elemento e/ou o efeito que um dado valor de variação produzirá na execução da matéria,

assim como outras considerações familiares aos indivíduos versados na técnica. Conforme aqui usado, o uso de valores divergentes de dígitos significativos para valores numéricos diferentes não pretende limitar o modo como o uso das palavras "cerca de" ou "aproximadamente" atuará na ampliação de um valor numérico particular. Assim, de modo geral, "cerca de" ou "aproximadamente" ampliam o valor numérico. Ainda, a descrição das faixas pretende indicar uma faixa contínua que inclui cada valor entre os valores máximo e mínimo acrescidos da amplitude da faixa suportada pelo uso dos termos "cerca de" ou "aproximadamente". Assim sendo, a presente citação de faixas de valores pretende meramente constituir um método simplificado de referência individual a cada valor isolado externo à faixa, a menos que haja indicação em contrário no presente, e cada valor isolado é incorporado na especificação como se tivesse sido aqui citado de forma individual.

O uso das expressões "a invenção" ou "a presente invenção" não pretende limitar as reivindicações de forma alguma e não se deve tirar qualquer conclusão de que qualquer descrição ou argumento associado ao uso particular das expressões "a invenção" ou "a presente invenção" se aplica a toda e qualquer reivindicação. As expressões "a invenção" ou "a presente invenção" foram usadas unicamente a título de conveniência linguística ou gramatical e não consolida nenhum tipo de limitação em quaisquer das reivindicações.

Modalidades alternativas da invenção reivindicada são aqui descritas, inclusive o melhor modo de execução da invenção reivindicada segundo os inventores. Dessas, variações das modalidades reveladas tornar-se-ão visíveis aos indivíduos versados na técnica quando da leitura da descrição acima. Os inventores esperam que os técnicos

experientes empreguem tais variações conforme apropriado, e os inventores esperam que a invenção reivindicada seja praticada de forma diversa daquela aqui descrita. Consequentemente, a invenção reivindicada inclui todas as
5 modificações e equivalentes da matéria citada nas reivindicações anexas conforme permitido pela lei aplicável. Mais ainda, qualquer combinação dos elementos descritos acima em todas as suas possíveis variações é abrangida pela invenção reivindicada, salvo indicação
10 contrária no presente ou quando claramente contradito pelo contexto.

Entende-se que quaisquer faixas, razões e faixas de razões que podem ser formadas, ou derivadas, de quaisquer dos dados aqui revelados, representam modalidades
15 adicionais à presente descrição e são incluídas como parte dela, como se fossem explicitamente discriminadas. Isso inclui faixas que podem ser formadas, que incluem ou que não incluem um limite inferior e/ou superior finito. Consequentemente, um indivíduo versado na técnica básica
20 mais intimamente relacionada a uma faixa particular, razão ou faixa de razões apreciarão que tais valores sejam explicitamente deriváveis dos dados aqui apresentados.

O uso dos termos "um", "uma", "a" e "o" referências similares no contexto desta descrição
25 (especialmente no contexto das reivindicações adiante) deve ser interpretado de modo a englobar o singular e o plural, salvo quando ora indicado em contrário ou quando claramente refutado pelo contexto. Todos os métodos aqui descritos podem ser realizados em qualquer ordem apropriada, salvo
30 quando indicado no presente em contrário ou quando claramente refutados pelo contexto. O uso de todo e qualquer exemplo, ou de linguagem exemplificativo (por exemplo, como, preferencial, preferencialmente) aqui

fornecido, pretende meramente complementar a ilustração do conteúdo da revelação, e não impõe uma limitação ao escopo das reivindicações. Nenhum linguajar na especificação deve ser interpretado como uma indicação de qualquer elemento
5 não-reivindicado como essencial à prática da invenção reivindicada.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de testosterona para a fabricação de uma composição farmacêutica tópica na forma de um gel hidroalcoólico compreendendo testosterona, para o
5 tratamento de hipogonadismo em um menino adolescente.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, em que o tratamento do hipogonadismo é adicionalmente caracterizado pela determinação prévia de que o menino adolescente possui um nível de testosterona sérico inferior ao nível
10 apropriado para sua idade.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o tratamento do hipogonadismo é caracterizado pelo aumento do nível de testosterona sérico do dito menino até um nível que esteja inserido na faixa eugonadal para sua
15 idade.

4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a idade do menino adolescente está entre cerca de 9 e cerca de 17 anos, em particular entre cerca de 11 e cerca de 17 anos, e mais
20 particularmente entre cerca de 15 e cerca de 17 anos, inclusive.

5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o nível de testosterona sérico eugonadal reside na faixa de cerca de 5 a cerca de 50 ng/dL de testosterona total para a idade de cerca de 10 a cerca
25 de 11 anos, na faixa de cerca de 10 a cerca de 570 ng/dL de testosterona total para a idade de cerca de 12 a cerca de 14 anos, e na faixa de cerca de 220 a cerca de 800 ng/dL de testosterona total para a idade de cerca de 15 a cerca de
30 17 anos.

6. Uso de testosterona para a fabricação de uma composição farmacêutica tópica na forma de um gel hidroalcoólico compreendendo testosterona, para o

tratamento do retardo do desenvolvimento de um menino adolescente até a puberdade.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, em que o tratamento do retardo do desenvolvimento é adicionalmente
5 caracterizado pela determinação prévia de que o menino adolescente possui um nível de testosterona sérico que não evoluiu até o Estágio de Tanner apropriado para sua idade.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, em que o tratamento do retardo do desenvolvimento é
10 caracterizado pelo aumento do nível de testosterona sérico do dito menino até um nível que esteja inserido na faixa apropriada para o Estágio de Tanner de sua idade.

9. Uso de testosterona para a fabricação de uma composição farmacêutica tópica na forma de um gel
15 hidroalcoólico compreendendo testosterona, para o tratamento do não-desenvolvimento de um menino adolescente até a puberdade na idade de quatorze anos.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, em que o tratamento do não-desenvolvimento de um menino
20 adolescente até a puberdade é adicionalmente caracterizado pela determinação do nível de testosterona sérico do dito menino.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, em que o tratamento do não-desenvolvimento de um menino
25 adolescente até a puberdade é caracterizado pelo aumento da testosterona sérica do dito menino até um nível que seja suficiente para iniciar seu desenvolvimento até a adolescência.

12. Uso, de acordo com as reivindicações 9 a 11, em que o menino adolescente é pré-pubertal.
30

13. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que a testosterona deve ser administrada à pele em uma dose diária de cerca de 5 mg a

cerca de 25 mg de testosterona, preferencialmente na dose diária de cerca de 5 mg, cerca de 15 mg ou cerca de 25 mg de testosterona.

14. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que a composição farmacêutica tópica na forma de um gel hidroalcoólico compreende:

(a) de cerca de 0,01 a cerca de 15% (p/p) de testosterona;

(b) de cerca de 0,01 a cerca de 50% (p/p) de agente intensificador da penetração;

(c) de cerca de 0,01 a cerca de 50% (p/p) de um agente gelificante;

(d) de cerca de 30 a cerca de 98% (p/p) de um álcool inferior; e

(e) água purificada até 100% (p/p).

15. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que a composição farmacêutica tópica na forma de um gel hidroalcoólico compreende:

(a) de cerca de 0,9 a cerca de 1,1% (p/p) de testosterona;

(b) de cerca de 0,85 a cerca de 0,95% (p/p) de Carbopol 980;

(c) de cerca de 0,4 a cerca de 0,6% (p/p) de miristato de isopropila;

(d) de cerca de 4,6 a cerca de 4,9% (p/p) de NaOH 0,1 N;

(e) de cerca de 68 a cerca de 73% (v/v) de etanol (96% de pureza), e

(f) água purificada até 100%.

16. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que a composição farmacêutica tópica na forma de um gel hidroalcoólico compreende:

(a) de cerca de 1,15 a cerca de 1,8% (p/p) de

testosterona;

(b) de cerca de 0,6 a cerca de 1,4% (p/p) de Carbopol 980;

(c) de cerca de 0,6 a cerca de 1,2% (p/p) de
5 miristato de isopropila;

(d) de cerca de 6,5 a cerca de 7,5% (p/p) de NaOH
0,1 N;

(e) de cerca de 60 a cerca de 80% (v/v) de etanol
(96% de pureza), e

10 (f) água purificada até 100%.

17. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, em que a composição farmacêutica tópica na forma de um gel hidroalcoólico compreende: cerca de 1,0% (p/p) de testosterona, cerca de 0,90 g de Carbopol
15 980, cerca de 0,50 g de miristato de isopropila, cerca de 4,72 g de NaOH 0,1 N, cerca de 71,4 g de etanol 96% (v/v), e água purificada até 100 g.

18. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 e 16, em que a composição
20 farmacêutica tópica na forma de um gel hidroalcoólico compreende: de cerca de 1,15 a cerca de 1,80% (p/p) de testosterona, de cerca de 0,6 a cerca de 1,4 g de Carbopol 980, de cerca de 0,6 a cerca de 1,2 g de miristato de isopropila, de cerca de 6,5 a cerca de 7,5 g de NaOH 0,1 N,
25 de cerca de 60 a cerca de 80 g de etanol 96% (v/v), e água purificada até 100 g.

19. Pacote farmacêutico contendo um gel hidroalcoólico que compreende cerca de 5 mg, cerca de 15 mg ou cerca de 25 mg de testosterona.

30 20. Recipiente de múltiplas doses contendo um gel hidroalcoólico através do qual uma quantidade calibrada de gel pode ser dispensada por atuação(ões) de uma bomba para liberar cerca de 5 mg, cerca de 15 mg ou cerca de 25 mg de

testosterona.

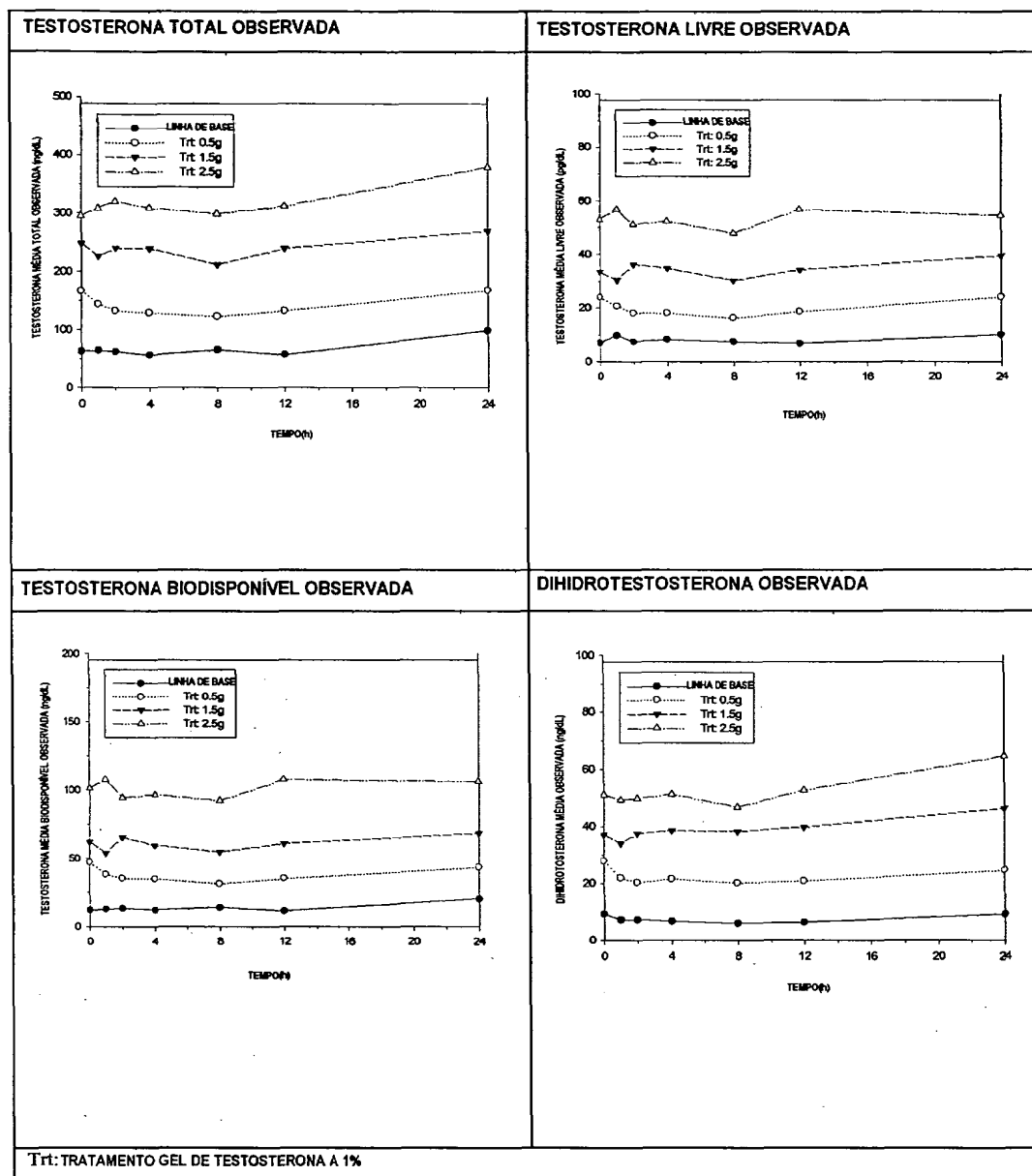


FIG.1

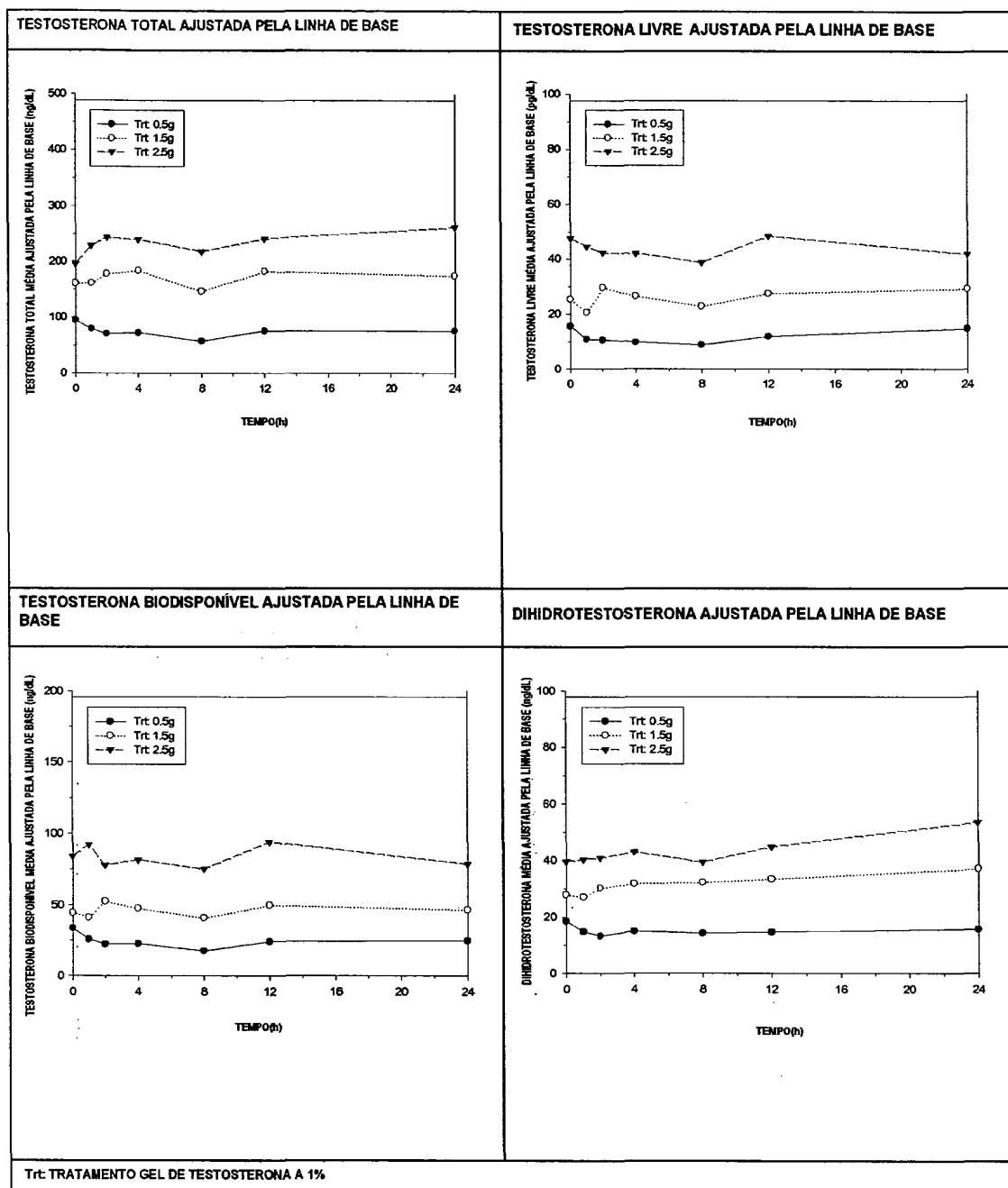
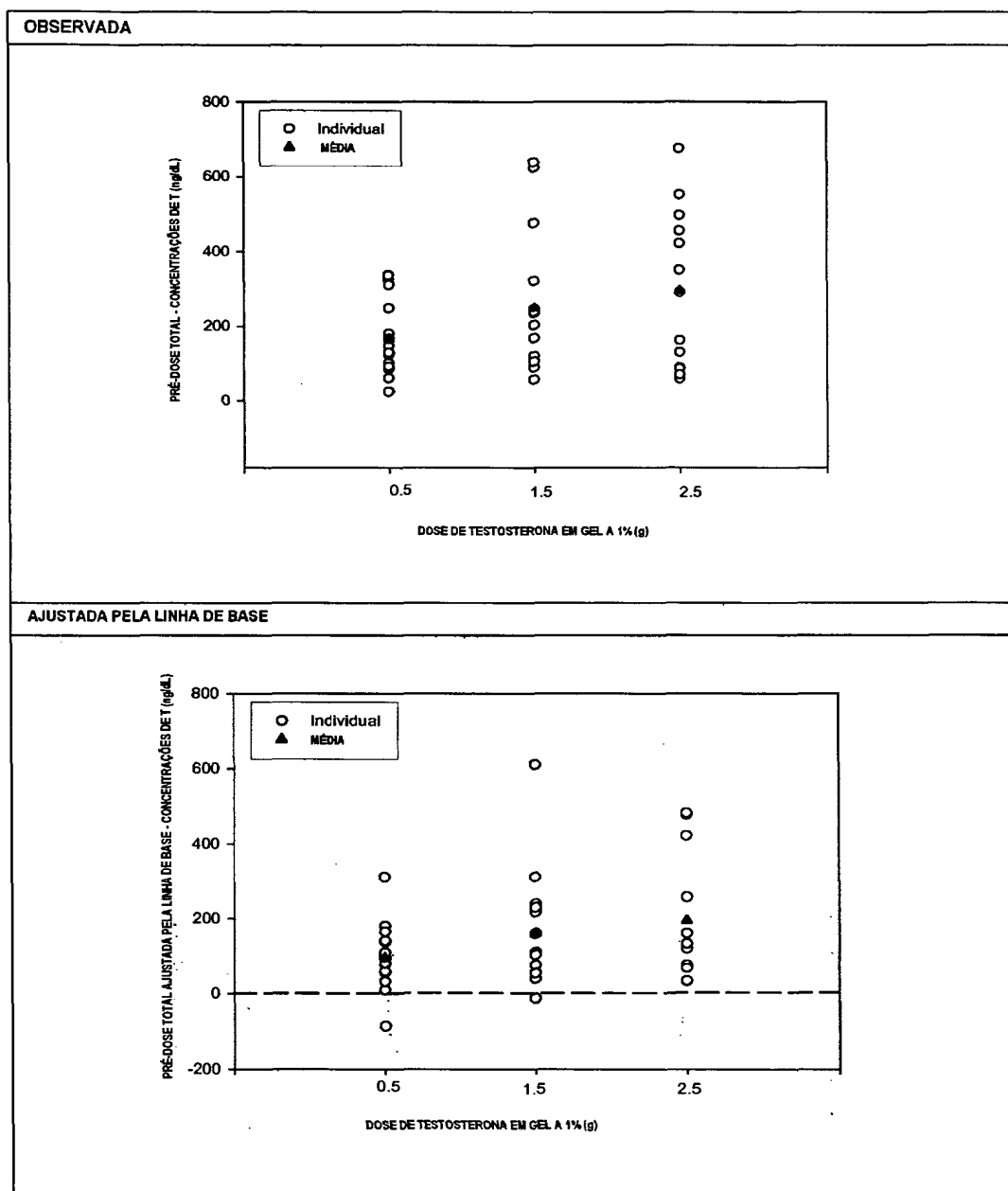


FIG.2

**FIG.3**

RESUMO

COMPOSIÇÕES E MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE HIPOGONADISMO PEDIÁTRICO

A presente invenção refere-se a composições
5 destinadas ao tratamento de indivíduos pré-pubertais do
sexo masculino na fase da adolescência com insuficiente
produção de testosterona, usando uma formulação de gel de
testosterona hidroalcoólico que fornece, entre outras
coisas, um desejável perfil hormonal farmacocinético, e
10 métodos para tratamento dos ditos adolescentes do sexo
masculino.