



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 283 446**

51 Int. Cl.:
A61K 31/568 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01985426 .4**
86 Fecha de presentación : **20.12.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1347764**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2003**

54 Título: **Composición de gel basada en alcohol para el tratamiento del hipogonadismo por administración transescrotal.**

30 Prioridad: **22.12.2000 DE 100 64 205**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es:
**Dr. August Wolff GmbH & Co. KG. Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, DE**

72 Inventor/es: **Schulze, Bernd y
Nieschlag, Eberhard**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 283 446 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de gel basada en alcohol para el tratamiento del hipogonadismo por administración transescrotal.

5 La presente invención se refiere al uso de una composición de gel para el tratamiento y/o la profilaxis del hipogonadismo.

10 Las responsables del desarrollo de los caracteres sexuales masculinos son las hormonas sexuales masculinas, los andrógenos. Éstos son, además, indispensables para la reproducción. El principal representante de los andrógenos es la testosterona, que es imprescindible para el desarrollo y la función de los órganos sexuales masculinos internos y externos, ejerce una influencia promotora del crecimiento muscular, regula la distribución y densidad del vello corporal, ejerce una influencia positiva sobre la secreción de eritropoyetina en la producción de eritrocitos e influye en las funciones cognitivas. Se distinguen esencialmente dos formas de carencia de testosterona (hipogonadismo), que se denominan hipogonadismo primario y secundario. La falta o carencia de producción de testosterona endógena cuyo origen es una disfunción de los testículos, que constituyen la región principal de síntesis de testosterona, se denomina hipogonadismo primario. Si la causa es una afección del hipotálamo o de la hipófisis, se habla de un hipogonadismo secundario. El tratamiento de ambas formas de hipogonadismo está indicado cuando junto con los síntomas de la carencia de andrógenos, como, por ejemplo, las enfermedades que aparecen como consecuencia de una carencia de testosterona, tales como osteoporosis, atrofia muscular, manifestaciones carenciales en la senescencia, pérdida de la libido y la potencia, depresiones y anemias, la concentración de testosterona en suero medida en las primeras horas de la mañana cae a por debajo de 12 nmoles/l. El tratamiento consiste en una terapia de sustitución cuya eficacia se ve reflejada directamente en la concentración de testosterona en suero. El objetivo inmediato de una sustitución de testosterona es alcanzar concentraciones de testosterona en suero que se encuentren en el intervalo normal.

25 Químicamente, la testosterona, 17- β -hidroxiandrost-4-en-3-ona, deriva de la estructura básica de todos los andrógenos, el androstano. La testosterona debe su actividad biológica específica al grupo ceto en la posición 3, al enlace doble en la posición 4 y al grupo hidroxilo en la posición 17 de la estructura básica del androstano. Para poder usar la testosterona en la terapia, ésta se puede usar como tal o químicamente modificada, por ejemplo por esterificación en la posición 17. La forma de administración es de especial importancia para la terapia con un preparado de testosterona. Se usan implantes de testosterona, preparados de testosterona orales, preparados de testosterona intramusculares y preparados de testosterona transdérmicos.

30 E. Nieschlag y H.M. Behre han publicado una revisión sobre el tema "Therapie mit Testosteron" (terapia con testosterona) en *Andrologie, Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*, pág. 315-329, Springer Verlag 1996.

35 Los implantes de testosterona se componen de testosterona pura que se introduce en moldes cilíndricos de 12 mm de longitud y 4,5 mm de diámetro. Un implante contiene 200 mg. Cuando se administran entre 3 y 6 implantes, se alcanzan durante 4 a 6 meses niveles de testosterona en suero que se encuentran en el intervalo normal y decrecen lentamente. La intervención quirúrgica necesaria para el implante, las extrusiones de los implantes que se observan en un 5% de los pacientes y las hemorragias e infecciones ocasionales constituyen importantes inconvenientes de los implantes de testosterona. Este tipo de preparados sólo se encuentra en el mercado en Gran Bretaña y Australia.

45 La testosterona libre administrada por vía oral se metaboliza por completo en el hígado, de manera que no llega a los órganos diana. Por este motivo, en la terapia oral se usan preparados con testosterona químicamente modificada, tal como testosterona esterificada con ácido undecanoico en la posición 17 β o testosterona metilada en la posición 17 α .

50 Cuando se administra testosterona natural por vía intramuscular, su semivida es muy corta. Para prolongar el efecto, la testosterona se esterifica en la posición 17 con cadenas laterales alifáticas. La terapia de sustitución más extendida consiste en la administración intramuscular de enantato de testosterona, que presenta una semivida terminal de 4,5 días. La dosificación convencional asciende a 250 mg de enantato de testosterona. Se alcanzan muy rápidamente concentraciones altas de testosterona en suero, de hasta 50 nmoles/l, que decrecen gradualmente hasta que aproximadamente el día 12 se salen del límite normal inferior. Al repetir las inyecciones, cosa necesaria para la terapia de sustitución, se genera así un perfil de dientes de sierra, en el que, dependiendo del intervalo entre inyecciones, se suceden fases con valores suprafsiológicos, fisiológicos e infrafsiológicos. Mientras que esta forma de sustitución es suficiente para mantener el efecto biológico de la testosterona, el paciente encuentra molestas las fuertes oscilaciones, pues el bienestar general, el estado de ánimo y la actividad sexual suben y bajan del mismo modo.

60 La introducción de preparados de testosterona transdérmicos ha proporcionado otras alternativas interesantes al tratamiento de las enfermedades causadas por la carencia de testosterona. En el terreno endocrino se ha extendido ampliamente la administración transdérmica de estrógenos para el tratamiento de manifestaciones carenciales menopáusicas en la mujer. Sin embargo, el desarrollo de un sistema transdérmico para la terapia de sustitución en el hombre hipogonadal encontró dificultades, puesto que en el hombre han de administrarse dosis comprendidas en el intervalo de la producción endógena normal de testosterona, es decir, aproximadamente 6 mg al día, mientras que la dosis correspondiente para estradiol en la mujer se encuentra en el intervalo de microgramos.

Las diferentes zonas de la piel presentan distintas capacidades de absorción. Puesto que la piel escrotal, debido a su función fisiológica de compensar la temperatura, está especialmente irrigada hasta las capas más superiores del epitelio, esta zona de la piel presenta una capacidad de absorción especialmente alta (aproximadamente 40 veces mayor en comparación con la piel del antebrazo). Esta particularidad se aprovechó para el desarrollo de un sistema de administración transescrotal. Se usan parches de testosterona (Testoderm®) formados por membranas de 40 ó 60 cm² que se componen de un polímero y están cargados con 10 ó 15 mg, respectivamente, de testosterona natural pura. Cuando estas membranas se aplican sobre el escroto, liberan suficiente testosterona a la circulación para garantizar unos niveles fisiológicos de testosterona en suero durante un día. Si las membranas se colocan en las primeras horas de la mañana se puede imitar incluso el ritmo diario fisiológico de la testosterona. La aplicación de un parche de testosterona requiere, sin embargo, una preparación correspondiente. Para garantizar un estrecho contacto con la piel, debe eliminarse de vez en cuando el vello del escroto por rasurado o con unas tijeras. Puesto que el parche no contiene adhesivos, debe ser calentado antes del uso con un secador de pelo para obtener una fijación suficiente sobre el escroto. Si el parche se desprende, se ha de calentar de nuevo y aplicar sobre el escroto. Muchos pacientes se sienten incómodos con el parche de testosterona sobre el escroto. Los picores y la irritación de la piel escrotal constituyen otros inconvenientes importantes de esta terapia con testosterona.

También se desarrollaron parches de testosterona transdérmicos que se pueden aplicar sobre la piel no escrotal (por ejemplo, abdomen, brazo, muslo, pecho o espalda) (Androderm®). Para poder transportar la cantidad necesaria de testosterona a través de la piel, estos sistemas están dotados de un acelerador de la absorción (potenciador). En un alto porcentaje esto conduce a irritaciones dérmicas que se pueden manifestar, entre otras cosas, en graves alteraciones bullosas de la piel. Los parches de testosterona son llamativos visualmente y no permiten una dosificación flexible.

Además se conocen administraciones transdérmicas de testosterona en forma de gel. En Francia se conoce el preparado transdérmico Andractim®, que contiene 5 α -dihidrotestosterona a una concentración de 2,5% en un gel hidroalcohólico. Cuando este gel se aplica sobre áreas suficientemente grandes de la piel (brazos, hombros, pecho, abdomen o muslo), la dihidrotestosterona penetra en la piel y se pueden medir valores supra fisiológicos de dihidrotestosterona en suero.

Recientemente ha sido autorizado por la autoridad sanitaria estadounidense FDA otro sistema terapéutico dérmico basado en un gel hidroalcohólico con un contenido en testosterona de 1% en peso, que es comercializado por la empresa Unimed Pharmaceuticals, Inc. bajo el nombre comercial AndroGel®. También este producto se aplica en el área de los brazos, los hombros y/o la zona anterior del tronco. Sin embargo, la aplicación de un gel sobre un área cutánea extensa resulta impracticable, puesto que por contacto con la piel y la ropa se puede producir una absorción involuntaria de testosterona por parte de la pareja, lo que puede conducir a fenómenos de virilización no deseados. Esta terapia requiere eliminar el gel aplicado por lavado antes del contacto sexual y social con personas del sexo contrario.

El documento US 5.776.923 describe medicamentos que contienen entre 7 y 20% de DHEA para el tratamiento del hipogonadismo, por ejemplo en forma de una loción o en forma de un gel. El documento DE 19803193A describe un gel que contiene un 2,5% de testosterona. No se dan a conocer el tratamiento del hipogonadismo ni la aplicación sobre el escroto. El documento WO 99/24041 describe geles con un contenido en testosterona del 2%. Esta referencia no se refiere al tratamiento del hipogonadismo y no da a conocer ninguna administración transescrotal. El documento US 5.968.919 describe composiciones de administración tópica que pueden contener testosterona. J.C. Findlay y col. describen en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 68, n° 2, 369 en adelante, el tratamiento del hipogonadismo con una membrana impregnada de testosterona.

S. Lin y col. describen en *Pharmaceutical Development and Technology*, 4 (3), 405-414 (1999), el tratamiento del hipogonadismo con sistemas de administración transdérmicos. *Dictionnaire Vidal*, 1982, describe una solución con contenido en testosterona para el tratamiento del hipogonadismo. Esta solución se aplica en el tórax/abdomen.

El documento WO 97/41865 describe medicamentos de administración escrotal tópica para el tratamiento de la disfunción eréctil. El documento US 4.867.982 describe un dispositivo que contiene testosterona para la aplicación sobre el escroto para el tratamiento del hipogonadismo. Éste debe sustituir, por ejemplo, la aplicación de geles. El documento WO 97/43989 describe composiciones y dispositivos para la terapia hormonal transdérmica.

El documento WO 02/11768 describe una composición farmacéutica adecuada para la administración transdérmica de componentes activos. El documento WO 03/047548 describe una composición de gel o una solución que comprende dihidrotestosterona y al menos un potenciador de la permeación.

La presente invención tiene como objetivo solucionar los problemas antes mencionados y proporcionar una opción terapéutica que sea adecuada para el tratamiento y/o la profilaxis del hipogonadismo, así como de los síntomas antes mencionados relacionados con él.

Este objetivo se alcanza de acuerdo con la invención mediante el uso de una composición de gel basada en alcohol que contiene al menos un esteroide androgénico, así como al menos un diol C₃ a C₄ como potenciador de la absorción, como se define en la reivindicación 1. En las reivindicaciones 2 a 8 se indican formas de realización preferidas.

La Fig. 1 muestra la concentración media de testosterona en suero medida entre 0 y 6 horas después de la administración escrotal de 1 g de un gel de testosterona.

ES 2 283 446 T3

Sorprendentemente se ha descubierto que el uso de acuerdo con la invención de una composición de gel garantiza una penetración especialmente buena del esteroide androgénico en la sangre a través de la piel. En particular se ha observado que, al contrario que las composiciones de testosterona conocidas hasta ahora, como los geles de testosterona, la composición de gel usada de acuerdo con la invención se puede eliminar por lavado aproximadamente 10 minutos después de la aplicación sin que ello limite el proceso de penetración. Al contrario, aparentemente se produce una intensificación de este proceso de penetración. Se ha descubierto así que el factor mecánico del lavado aparentemente produce un efecto acelerador adicional de la penetración. En este aspecto se ha podido demostrar que tras aplicar la composición de gel y a pesar de lavarla después de aproximadamente 10 minutos se detecta un claro aumento del nivel de testosterona en sangre que conduce a la normalización de los valores hipogonadales. La posibilidad de lavar la composición de gel aproximadamente 10 minutos después de la aplicación garantiza más aún que no se produzca una contaminación de personas del sexo contrario o de niños en caso de contactos sexuales o sociales respectivamente. Al mismo tiempo no está comprometido el éxito terapéutico en la persona que ha usado la composición de gel.

La composición de gel garantiza así una absorción mejorada del principio activo en poco tiempo. Este fenómeno no se debilita al lavar la composición de gel después de relativamente poco tiempo, sino que más bien se intensifica. En poco tiempo penetra suficiente principio activo en el torrente sanguíneo para que se produzca un aumento eficaz de la hormona y al mismo tiempo se puede evitar la transmisión del principio activo en caso de un estrecho contacto físico con personas del sexo contrario o con niños y las consecuencias temidas de una virilización.

Los compuestos denominados esteroides androgénicos que se usan de acuerdo con la invención comprenden esteroides androgénicos naturales y sintéticos que provocan una reducción de los síntomas de la carencia de testosterona en los hombres. Los esteroides androgénicos usados de acuerdo con la invención se seleccionan preferentemente del grupo formado por testosterona, ésteres de testosterona, metiltestosterona, ésteres de metiltestosterona, androstenediona, adrenosterona, deshidroepiandrosterona, fluoximesterona, metandrostenolona, 17α -metilnortestosterona, noretandrolona, dihidrotestosterona, oximetolona, estanozolol, etilestrenol, oxandrolona, bolasterona y mesterolona. De este grupo se prefieren la testosterona, los ésteres de testosterona, la metiltestosterona, la dihidrotestosterona o mezclas de los mismos. Los ésteres de testosterona pueden ser propionatos, acetatos de fenilo, enantatos, undecanoatos, cipionatos o buciclatos. Se prefiere especialmente la testosterona.

El contenido de esteroide en la composición de gel asciende a entre 0,1 y 4% en peso y lo más preferentemente a entre 2 y 3% en peso respecto al peso de la composición de gel.

En el caso del diol C_3 a C_4 se trata habitualmente de propilenglicol, butilenglicoles que incluyen 1,3-dihidroxibutano, 2,3-dihidroxibutano y 1,4-dihidroxibutano, así como de mezclas de estos dioles. Preferentemente se usa propilenglicol solo o junto con al menos un butilenglicol.

La composición de gel contiene habitualmente el al menos un diol C_3 a C_4 en una cantidad de 0,1 a 20% en peso, con especial preferencia de 0,5 a 10% en peso, con mayor preferencia de 1 a 10% en peso y lo más preferentemente de 3 a 8% en peso respecto al peso de la composición de gel.

La composición de gel se formula sobre una base alcohólica. Ejemplos del alcohol incluyen alcoholes C_2 a C_7 , preferentemente alcoholes C_2 a C_4 , con especial preferencia etanol o propanol.

La composición de gel se formula de tal manera, que la composición de gel contenga el alcohol en una cantidad de 30 a 90% en peso, preferentemente de 40 a 70% en peso, lo más preferentemente de 50 a 60% en peso respecto al peso de la composición de gel.

La composición de gel contiene además un estabilizador de pH para garantizar una composición homogénea del gel. Se pueden usar estabilizadores de pH habituales. Son habituales los ácidos débiles, las bases débiles, los tampones débilmente ácidos y/o los tampones débilmente básicos. Son especialmente adecuados los tampones débilmente básicos o débilmente ácidos. Como tampón es adecuado en particular el tampón Tris (α,α,α -tris-(hidroximetil)-metilamina, trometamol) o sus sales.

El estabilizador de pH está contenido en una cantidad suficiente para garantizar la estabilidad de la composición de gel, es decir en una cantidad de 0,01 a 1% en peso, preferentemente de 0,05 a 0,5% en peso respecto al peso de la composición de gel.

La composición de gel contiene como componente adicional un polímero basado en ácido poli(met)acrílico para mejorar preferentemente la viscosidad o la estructura de la composición de gel. Los polímeros preferidos se seleccionan del grupo de los carbómeros que contienen una estructura básica de ácido acrílico y pequeñas cantidades de poliéteres polialquénlicos como reticulante, pudiendo estar contenidos también comonomeros tales como acrilatos de alquilo C_{10} a C_{30} . Los carbómeros habituales son universalmente conocidos e incluyen, por ejemplo, Carbopol 980, Carbopol 941, Carbopol 940, Carbopol 934, Carbopol Ultrez U 10, así como Carbopol ETD-2020, que se pueden usar solos o en mezcla.

El contenido de este polímero asciende a entre 0,1 y 6% en peso, preferentemente a entre 0,5 y 4% en peso respecto al peso de la composición.

ES 2 283 446 T3

La preparación de la composición de gel se realiza habitualmente incorporando al menos un esteroide androgénico y al menos un diol C₃ a C₄, dado el caso con coadyuvantes y/o vehículos, en una forma de formulación adecuada. Los coadyuvantes y vehículos provienen del grupo de los vehículos, conservantes y otros coadyuvantes habituales.

5 Las composiciones de gel se aplican sobre el escroto para el tratamiento y/o la profilaxis del hipogonadismo. Las enfermedades causadas por la carencia de testosterona asociadas al hipogonadismo comprenden, por ejemplo, osteoporosis, atrofia muscular, manifestaciones carenciales en la senescencia, pérdida de la libido y la potencia, depresiones y anemias.

10 Se puede añadir a la composición de gel cualquier vehículo y coadyuvante habitual y, dado el caso, principios activos adicionales. Los coadyuvantes preferidos provienen del grupo de los conservantes, antioxidantes, estabilizadores, solubilizadores, vitaminas, colorantes y aromas.

15 Además de uno o varios esteroides androgénicos, la composición de gel puede contener los vehículos habituales, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, etanol, propanol, poli(ácido acrílico), siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de estas sustancias.

20 En la composición de gel pueden estar contenidos otros aditivos tales como espesantes, gomas y agentes que aumentan la solubilidad de los esteroides androgénicos. Se prefieren especialmente los compuestos que aumentan la solubilidad de los esteroides androgénicos en medios hidrófilos, en especial ciclodextrinas tales como α -, β - y/o γ -ciclodextrina.

25 La cantidad de la composición de gel que se aplica sobre el área corporal correspondiente asciende preferentemente a entre 0,2 y 20,0 g, con especial preferencia a entre 1,0 y 10,0 g y lo más preferentemente a entre 1,0 y 7,0 g.

La cantidad de esteroide presente en la dosis que se ha de administrar habitualmente asciende, por consiguiente, a entre 40 y 400 mg, preferentemente a entre 50 y 300 mg, más preferentemente a entre 70 y 250 mg y lo más preferentemente a entre 100 y 250 mg.

30 La aplicación de la composición de gel se realiza preferentemente mediante un tubo, una cápsula de gelatina blanda o con un dosificador con o sin aerosol.

35 Sorprendentemente se ha descubierto que la aplicación de cantidades comparablemente pequeñas de la composición que se ha de usar de acuerdo con la invención sobre el escroto ya es suficiente para alcanzar un valor de testosterona en sangre duradero que imita las oscilaciones circadianas del nivel de testosterona en suero. Este efecto no se explica sólo por la buena capacidad de absorción de la piel escrotal. Se basa más bien, al contrario que en los sistemas terapéuticos transdérmicos convencionales, en el masaje de los testículos que se realiza forzosamente durante la aplicación de la composición sobre el escroto. Sorprendentemente, este efecto adicional actúa sobre la aplicación de testosterona exógena a modo de sinergismo.

40 La concentración de esteroides androgénicos en la composición usada necesaria para alcanzar un nivel de testosterona en suero normal es muy baja en comparación con las administraciones transdérmicas convencionales.

45 En vista de los problemas que presenta la aplicación transescrotal de parches de testosterona, la aplicación de una composición sobre la sensible piel escrotal debería producir masivas irritaciones cutáneas. Sorprendentemente se ha descubierto que estos efectos negativos no aparecen con el uso de acuerdo con la invención de una composición sobre el escroto.

50 Al contrario que la administración transdérmica que se realiza en la zona de los brazos, los muslos, el pecho y el abdomen, el uso de acuerdo con la invención de la composición sobre el escroto excluye en gran medida la transmisión involuntaria de los esteroides androgénicos a la pareja durante un contacto físico íntimo, como, por ejemplo, durante las relaciones sexuales, y evita por completo la contaminación durante los contactos sociales habituales con niños o mujeres.

55 Los compuestos denominados esteroides androgénicos que se usan de acuerdo con la invención comprenden esteroides androgénicos naturales y sintéticos que provocan una reducción de los síntomas de la carencia de testosterona en los hombres. Los esteroides androgénicos usados de acuerdo con la invención se seleccionan preferentemente del grupo formado por testosterona, ésteres de testosterona, metiltestosterona, ésteres de metiltestosterona, androstenediona, adrenoesterona, deshidroepiandrosterona, fluoximesterona, metandrostenolona, 17 α -metilnortestosterona, noretandrolona, dihidrotestosterona, oximetolona, estanozolol, etilestrenol, oxandrolona, bolasterona y mesterolona. De este grupo se prefieren la testosterona, los ésteres de testosterona, la metiltestosterona, la dihidrotestosterona o mezclas de los mismos. Los ésteres de testosterona pueden ser propionatos, acetatos de fenilo, enantatos, undecanoatos, cipionatos o buciclatos. Se prefiere especialmente la testosterona.

65 La preparación de la composición usada de acuerdo con la invención se realiza habitualmente incorporando al menos un esteroide androgénico con, dado el caso, coadyuvantes y/o vehículos en una forma de formulación adecuada. Los coadyuvantes y vehículos provienen del grupo de los vehículos, conservantes y otros coadyuvantes habituales.

ES 2 283 446 T3

Las composiciones de gel se aplican de acuerdo con la invención sobre el escroto para el tratamiento y/o la profilaxis del hipogonadismo. Las enfermedades causadas por la carencia de testosterona asociadas al hipogonadismo comprenden, por ejemplo, osteoporosis, atrofia muscular, manifestaciones carenciales en la senescencia, pérdida de la libido y la potencia, depresiones y anemias.

5 Se puede añadir a la composición cualquier vehículo y coadyuvante habitual y, dado el caso, principios activos adicionales. Los coadyuvantes preferidos provienen del grupo de los conservantes, antioxidantes, estabilizadores, solubilizadores, vitaminas, colorantes y aromas.

10 Además de uno o varios esteroides androgénicos, los geles pueden contener los vehículos habituales, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, etanol, propanol, ácido poliacrílico, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de estas sustancias.

15 En la composición usada de acuerdo con la invención pueden estar contenidos otros aditivos tales como espesantes, gomas y agentes que aumentan la solubilidad de los esteroides androgénicos. Se prefieren especialmente los compuestos que aumentan la solubilidad de los esteroides androgénicos en medios hidrófilos, en particular ciclodextrinas tales como α -, β - y/o γ -ciclodextrina.

20 El contenido de esteroide en la composición usada de acuerdo con la invención asciende a entre 0,1 y 4% en peso y lo más preferentemente a entre 2 y 3% en peso respecto al peso de la composición.

La cantidad de la composición usada de acuerdo con la invención sobre el escroto asciende preferentemente a entre 0,2 y 20,0 g, con especial preferencia a entre 1,0 y 10,0 g y lo más preferentemente a entre 1,0 y 7,0 g.

25 La aplicación de la composición usada de acuerdo con la invención sobre el escroto se realiza preferentemente mediante un tubo, una cápsula de gelatina blanda o con un dosificador con o sin aerosol.

Los siguientes ejemplos explican la presente invención. Todos los compuestos o componentes que se pueden usar en las formulaciones son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos.

30 Ejemplo 1

En la Tabla 1 se indican, en partes en peso, formulaciones para geles (G-I, G-II y G-III) que se pueden usar de acuerdo con la invención.

35 TABLA 1

	G-I	G-II	G-III
40 Testosterona	2,5	2,5	1,0
α -Bisabolol	1,0	--	--
45 Lecitina	1,5	--	--
Etanol (96%)	51,5	56,0	56,0
Propilenglicol	5,0	5,0	5,0
50 Carbopol 980	1,0	1,0	1,0
Trometamol	0,14	0,14	0,14
55 Agua	37,36	35,36	36,86

Para evaluar la absorción percutánea de testosterona cuando se aplica sobre el escroto se realizó el siguiente análisis:

60 Se aplicó a las 8:00 horas de la mañana una cantidad uniforme de 1 g de gel (G-II) sobre el escroto de seis personas de ensayo voluntarias usando guantes desechables. Se indicó a los participantes en el ensayo que no se lavaran el escroto antes de transcurridas 6 horas después de la aplicación y que evitaran el contacto de la piel de las áreas tratadas con otras personas. En el periodo de tiempo de 7:30 h a 8:00 h, es decir, antes de la aplicación del gel, se extrajo a cada participante en el ensayo una muestra de sangre para determinar el valor inicial de hormonas. Después se tomaron 65 muestras de sangre a los intervalos de 1, 3 y 6 horas (9:00 h, 1:00 h y 14:00 h) para hallar los valores de testosterona en suero.

ES 2 283 446 T3

En la Fig. 1 se representan los resultados de los análisis de hormonas realizados. El valor inicial medio de testosterona ascendió a 14,0 nmoles/l. Los valores medios de testosterona en suero después de 1, 3 y 6 horas ascendieron a 29,5, 22,7 y 20,0 nmoles/l respectivamente. Los tramos verticales en la Fig. 1 muestran la dispersión de los valores correspondientes en suero como consecuencia de las diferencias en el aumento y la disminución siguiente de los valores de testosterona en los participantes en el ensayo.

Gracias a la administración transescrotal es posible reducir claramente la cantidad de gel o la dosis de testosterona que conduce a la normalización del valor límite en el hipogonadismo y evitar los inconvenientes antes descritos.

10 Ejemplo 2

En un análisis realizado de forma análoga en otros seis participantes en el ensayo se aplicaron como comparación 5 g de gel sobre la zona del pecho, del abdomen o del brazo (en lugar de 1 g de gel sobre el escroto). No se pudo detectar ninguna desviación significativa de los valores medios hallados de testosterona en suero respecto a los valores representados en la Fig. 1.

Ejemplo 3

El gel G-II preparado en el ejemplo 1, con un contenido en testosterona de 2,5% en peso, se analizó en un estudio piloto respecto a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. La finalidad de este estudio era comprobar el efecto medido a lo largo de 24 horas que ejercía el gel de testosterona sobre el nivel en suero en un periodo de tiempo de 10 días de administración. Además se analizó la posibilidad de lavar el gel después de un periodo de actuación de 10 minutos y la cantidad de testosterona que llega a la sangre tras el contacto con la piel.

Catorce participantes en el ensayo masculinos se aplicaron diariamente 5 g del gel de testosterona sobre el tronco. Siete de estos participantes en el ensayo eliminaron el gel por lavado 10 minutos después de la aplicación.

Los parámetros objetivo para la medición de la testosterona absorbida eran los niveles diarios en suero en el transcurso de 24 horas y 10 días. Como criterios de medición sirvieron el área bajo la curva de concentración/ tiempo (ABC_{0-24}) y el nivel máximo en suero (C_{max}), así como el tiempo que permanecía aumentado el nivel en suero por la aplicación del gel (t).

Con el gel de testosterona usado se pudo garantizar una sustitución de testosterona adecuada. No se observó ningún aumento suprafisiológico de estradiol y DHT. Se observó un efecto acumulativo en el nivel de testosterona en suero entre el primer y el décimo día (δC_{max} día 1: 10,0 nmoles/l \pm 8,8 VM \pm desv. típica; día 5: 17,9 nmoles/l \pm 10,0; día 10: 20,9 nmoles/l \pm 13,6). El lavado de la piel después de 10 minutos no redujo la absorción del gel de testosterona.

Por lo tanto, el lavado de la piel efectuado 10 minutos después de la aplicación del gel de testosterona no influye en el perfil farmacocinético y reduce además más eficazmente la posibilidad de transmisión de testosterona a terceros.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una composición de gel basada en alcohol, que comprende de 0,1 a 4% en peso de al menos un esteroide androgénico, de 0,1 a 20% en peso de al menos un diol C₃-C₄ como potenciador de la absorción, de 30 a 90% en peso de al menos un alcohol C₂-C₇ y mezclas de los mismos, de 0,01 a 1% en peso de al menos un estabilizador de pH, de 0,1 a 6% en peso de al menos un polímero basado en ácido poli(met)acrílico, así como opcionalmente coadyuvantes seleccionados entre conservantes, antioxidantes, estabilizadores, solubilizadores, vitaminas, colorantes y aromas, para la preparación de un gel para el tratamiento y/o la profilaxis del hipogonadismo por administración transescrotal.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el esteroide androgénico se selecciona del grupo formado por testosterona, ésteres de testosterona, metiltestosterona, dihidrotestosterona y mezclas de los mismos.
- 15 3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la composición se usa en una cantidad de 0,2 a 20 g.
4. Uso según la reivindicación 1, 2 ó 3, **caracterizado** porque la composición se usa en una cantidad de 1,0 a 7 g.
5. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el diol C₃-C₄ es propilenglicol.
- 20 6. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el alcohol se selecciona del grupo formado por alcoholes C₂-C₄ y sus mezclas.
7. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el alcohol es etanol o propanol.
- 25 8. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el al menos un estabilizador de pH es trometamol.

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

