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

(21) **PI0609074-5 A2**

BRPI0609074A2

(22) Data de Depósito: 11/04/2006
(43) Data da Publicação: 17/02/2010
(RPI 2041)

(51) Int.Cl.:
A01N 45/00 (2010.01)
A61K 31/56 (2010.01)

(54) Título: **MÉTODO DE TRATAR OU PREVENIR DETERIORAÇÃO ÓSSEA OU OSTEOPOROSE**

(30) Prioridade Unionista: 12/04/2005 US 60/670,580

(73) Titular(es): Laboratories Besins International, S.A., Unimed Pharmaceuticals, INC.

(72) Inventor(es): ROBERT E. DUDLEY

(74) Procurador(es): Montaury Pimenta, Machado & Lioce S/C Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT US2006013551 de 11/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/110777de 19/10/2006

(57) Resumo: MÉTODO DE TRATAR OU PREVENIR DETERIORAÇÃO ÓSSEA OU OSTEOPOROSE. A presente invenção refere-se a uma formulação de gel de testosterona hidroalcoálica transdérmica e a um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de desenvolver deterioração de osso. A presente invenção também se refere a um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de desenvolver osteoporose.

MÉTODO DE TRATAR OU PREVENIR DETERIORAÇÃO ÓSSEA OU OSTEOPOROSE

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção está relacionada genericamente a um método de tratar, prevenir ou reduzir o risco de desenvolver deterioração óssea ou osteoporose e, mais particularmente, é relacionada a um método de administrar uma composição de gel hidroalcoólica transdérmica para tratar ou prevenir deterioração óssea ou osteoporose.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Osteoporose é um problema de saúde pública significativo tanto em homens como em mulheres. As taxas de fraturas vertebrais acima de 50 anos de idade são tão elevadas em homens quanto em mulheres. Jackson AS, e outros, Osteoporosis Int., 11:680 - 7 (2000); O'Neill TW, e outros, J. Bone Miner. Res., 11:1010-8 (1996). Embora a taxa de fratura de quadril em homens seja somente metade daquela em mulheres, Mussoline ME, e outros, J. Bone Miner. Res. 13:918-24 (1998); Kellie SE, e outros, Am. J. Public Health, 80:326-8 (1990), a mortalidade após fratura no quadril em homens é o dobro daquela em mulheres. Kanis JÁ, e outros, Bone, 32:468-73 (2003). Osteoporose é caracterizada pela perda de osso e deterioração da arquitetura trabecular. As placas normalmente em interdigitação se tornam fenestradas e eventualmente se tornam bastões, e a seguir os bastões se tornam desconectadas, levando à resistência diminuída e tendência aumentada à fratura. Parfitt AM, Bone, 13:S41-7 (1992); Parfitt AM, e outros, J. Clin. Invest., 72:1396-409 (1983).

Hipogonadismo severo é uma causa bem documentada de osteoporose em homens, bem como em mulheres. Os homens que são severamente com hipogonadismo devido à doença

testicular ou pituitária têm densidade mineral óssea mais baixa (BMD) do que homens com eugonadismo, bem como arquitetura trabecular deteriorada. Katznelson L., e outros, J. Clin. Endocrinol. Metab., 4358-4365 (1996); Devogelaer JP, e outros, Maturitas: 17-23; Benito M., e outros, J. Clin. Endocrinol. Metab., 85:2670-7 (2000).

Testosterona, o principal andrógeno em circulação em homens, é sintetizado a partir de colesterol. As aproximadamente 500 milhões de células Leydig nos testículos secretam mais de 95% dos 6-7 mg de testosterona produzidos por dia. Dois hormônios produzidos pela glândula pituitária, hormônio luteinizante ("LH") e hormônio de estimulação de folículo ("FSH"), são necessários para o desenvolvimento e manutenção de função testicular e regulam negativamente a produção de testosterona. Testosterona em circulação é metabolizada com vários 17-ceto esteróides através de duas vias diferentes. Testosterona pode ser metabolisada com diidrotestosterona ("DHT") pela enzima 5α-reductase ou com estradiol ("E2") por um complexo de enzima aromatase.

Testosterona circula no sangue 98% ligado à proteína. Em homens, aproximadamente 40% da ligação é com a globulina de ligação de hormônio sex de alta afinidade ("SHBG"). Os 60% restantes são ligados fracamente à albumina. Desse modo, um número de medições para testosterona é disponível a partir de laboratórios clínicos. O termo testosterona "livre",como utilizado aqui, se refere à fração de testosterona no sangue que não é ligada à proteína. O termo "testosterona total" ou "testosterona", como utilizado aqui, significa a testosterona livre mais testosterona ligada à proteína. O termo "testosterona biodisponível" como utilizado aqui, se

refere à testosterona não ligada por SHBG e inclui testosterona fracamente ligada à albumina.

A seguinte tabela a partir do UCLA-Harbor Medical Center resume as concentrações de hormônio na faixa normal de homens adultos:

Tabela 1: Níveis de hormônio em homens normais

Hormônio	**Faixa normal**
Testosterona	298 a 1043 ng/dL
Testosterona livre	3,5 a 17,9 ng/dL
DHT	31 a 193 ng/dL
Razão de DHT/T	0,052 para 0,33
DHT + T	372 a 1349 ng/dL
SHBG	10,8 a 46,6 nmol/L
FSH	1,0 a 6,9 mlU/mL
LH	1,0 a 8,1 mlU/mL
E_2	17,1 a 46,1 pg/mL

Há variação considerável na meia-vida de testosterona reportada na literatura, variando de 10 a 100 minutos. Os pesquisadores concordam, entretanto, que testosterona em circulação tem uma variação diurna em homens jovens, normais. Os níveis máximos ocorrem aproximadamente às 6:00 às 8:00 da manhã com níveis diminuindo no decorrer do dia. Perfis característicos têm um nível máximo de testosterona de 720 ng/dL e um nível mínimo de 430 ng/dL. A significância fisiológica desse ciclo diurno, caso haja, entretanto, não é clara.

Hipogonadismo do sexo masculino resulta de uma variedade de condições pato-fisiológicas nas quais a concentração de testosterona é diminuída abaixo da faixa normal. A condição hipogonádica é às vezes ligada a um número de alterações fisiológicas, como diminuição de interesse em sexo, impotência, massa corpórea magra

reduzida, diminuição de densidade óssea, humor deprimido e níveis de energia diminuídos.

Os pesquisadores classificam genericamente hipogonadismo em um de três tipos. Hipogonadismo primário inclui a falha testicular devido a anorquia congênita ou adquirida, Síndrome XYY, XX males, Síndrome de Noonan, disgênese gonádica, tumores de célula Leydig, testículos pouco descidos, varicocele, Síndrome de Sertoli-Cell-only, criptorquidismo, torção bilateral, síndrome de testículo que some, orquiectomia, Síndrome de Klinefelter, quimioterapia, dano tóxico por álcool ou metais pesados, e doença geral (insuficiência renal, cirrose hepática, diabetes, distrofia de miotonia). Os pacientes com hipogonadismo primário mostram um mecanismo de realimentação intacto em que as baixas concentrações de testosterona de soro são associadas a concentrações elevadas de FSH e LH. Entretanto, devido a falhas testiculares ou outras, as concentrações elevadas de LH não são eficazes na estimulação de produção de testosterona.

Hipogonadismo secundário envolve uma gonadotropina idiopática ou deficiência de hormônio de liberação de LH. Esse tipo de hipogonadismo inclui Síndrome de Kallman, Síndrome de Prader-Labhart-Willi, Síndrome de Laurence-Moon-Biedl, adenomas/insuficiência pituitária, Síndrome de Pasqualini, hemocromatose, hiperprolactinemia ou lesão hipotalâmica-pituitária de tumores, trauma, radiação ou obesidade. Como pacientes com hipogonadismo secundário não demonstram uma via de realimentação intacta, as concentrações mais baixas de testosterona não são associadas a níveis aumentados de LH ou FSH. Desse modo, esses homens têm baixos níveis de soro de testosterona, porém têm gonadotropinas na faixa de normal à baixa.

Em terceiro lugar, hipogonadismo pode estar relacionado à idade. Os homens experimentam um declínio lento, porém contínuo em testosterona de soro média após aproximadamente a idade de 20 a 30 anos. Os pesquisadores estimam que o declínio é de aproximadamente 1-2% por ano. Estudos em seção transversal em homens verificaram que o valor médio de testosterona na idade de 80 anos é de aproximadamente 75% daquele na idade de 30 anos. Como a concentração de soro de SHBG aumenta com a idade do homem, a queda em testosterona livre e biodisponível é ainda maior do que a queda em testosterona total. Os pesquisadores estimaram que aproximadamente 50% de homens saudáveis entre as idades de 70 e 70 têm níveis de testosterona biodisponível que estão abaixo do limite normal inferior. Além disso, à medida que os homens envelhecem, o ritmo circadiano de concentração de testosterona é freqüentemente silencioso, amortecido, ou totalmente perdido. O principal problema com o envelhecimento parece estar compreendido na unidade pituitária-hipotalâmica. Por exemplo, os pesquisadores verificaram que com o envelhecimento, os níveis de LH não aumentam apesar dos baixos níveis de testosterona. Independente da causa, essas deficiências não tratadas de testosterona em homens mais velhos podem levar a uma variedade de alterações fisiológicas, incluindo disfunção sexual, libido diminuída, perda de massa muscular, diminuição de densidade óssea, humor deprimido, e função cognitiva diminuída. O resultado líquido é hipogonadismo geriátrico, ou o que é comumente mencionado como "menopausa masculina." Hoje em dia, hipogonadismo é a deficiência de hormônio mais comum em homens, afetando 5 em cada 1000 homens. Atualmente, estima-se que somente cinco por cento dos quatro a cinco milhões estimados de homens

americanos de todas as idades com hipogonadismo recebem atualmente terapia de reposição de testosterona.

Além disso, a maioria dos agentes utilizados para tratar osteoporose, como estrógenos e bisfosfonatos, não é muito eficaz. Esses agentes retardam a ressorção de osso, porém não melhoram a conectividade, com a possível exceção de hormônio de paratireóide humano recombinante 1-34 (rhPTH, teriparatide). Vedi S., e outros, Bone, 19:69-72 (1996); Borah B., e outros, Bone, 34:736-46 (2004). O tratamento de 32 mulheres pós-menopausa com rhPTH por uma média de 19 meses, aumentou significativamente sua conectividade trabecular em comparação com aquela de 19 mulheres tratadas com placebo. Jiang Y., e outros, J. Bone Miner. Res., 18:1932-41 (2004). Ao contrário de reposição fisiológica de testosterona em homens ou mulheres com hipogonadismo, o tratamento com rhPTH foi farmacológico, e envolveu a administração de um hormônio em mulheres não deficientes nesse hormônio.

Desse modo, há necessidade na técnica de um tratamento seguro e eficaz para tratar, evitar ou reduzir o risco de desenvolver distúrbios ósseos, condições, ou doenças, como por exemplo, deterioração óssea ou osteoporose.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma formulação de gel de testosterona hidroalcoólica transdérmica e um método para tratar, evitar ou reduzir o risco de desenvolver deterioração de osso. A presente invenção também se refere a um método para tratar, evitar, ou reduzir o risco de desenvolver osteoporose.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 é um gráfico mostrando concentrações de estradiol e testosterona de soro quando dez homens com hipogonadismo foram tratados com testosterona por via transdérmica por 24 meses.

A figura 2a é um gráfico mostrando alterações em um dos principais parâmetros de microimageamento de ressonância magnética compósita, a razão de superfície para curva da tíbia distal, quando dez homens com hipogonadismo foram tratados com testosterona por via transdérmica por 24 meses.

A figura 2b é um gráfico mostrando alterações em um dos parâmetros principais de microimageamento de ressonância magnética compósita, o índice de erosão tópica da tíbia distal, quando dez homens com hipogonadismo foram tratados com testosterona por via transdérmica por 24 meses.

A figura 3a é uma imagem em seção transversal da tíbia de um sujeito com hipogonadismo antes do tratamento com testosterona.

A figura 3b é uma imagem em seção transversal da tíbia de um sujeito com hipogonadismo após 24 meses de tratamento com testosterona.

A figura 3c é uma imagem de projeção superficial de alta resolução da tíbia de um sujeito com hipogonadismo antes do tratamento com testosterona. A imagem de projeção superficial foi tomada a partir da área de círculo na figura 3a.

A figura 3d é uma imagem de projeção superficial de alta resolução da tíbia de um sujeito com hipogonadismo após 24 meses de tratamento com testosterona. A imagem de projeção superficial foi tomada a partir da área de círculo na figura 3b.

A figura 4 é um gráfico demonstrando a prevalência de hipogonadismo em pacientes agrupados por idade.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Embora a presente invenção possa ser incorporada em muitas formas diferentes, várias modalidades específicas são discutidas aqui com o entendimento de que a presente revelação deve ser considerada somente como uma exemplificação dos princípios da invenção, e não pretende limitar a invenção às modalidades ilustradas. Onde a invenção é ilustrada aqui com referência específica à testosterona, será entendido que qualquer outro esteróide na via sintética de testosterona pode, se desejado, ser substituído total ou em parte por testosterona nos métodos, kits, combinações e composições aqui descritas.

A presente invenção refere-se a um método para evitar, aperfeiçoar ou tratar distúrbios, condições ou doenças ósseas, como, por exemplo, deterioração óssea, incluindo, por exemplo, deterioração da arquitetura trabecular, ou osteoporose. Em uma modalidade, a presente invenção é dirigida a um método para administração percutânea de testosterona em um gel hidroalcoólico. O gel compreende um ou mais álcoois inferiores, como etanol ou isopropanol; um agente de aumento de penetração; um espessador (conhecido como agente de gelificação); e água. Adicionalmente, a presente invenção pode opcionalmente incluir sais, emolientes, estabilizadores, antimicrobianos, fragrâncias e propelentes.

A presente invenção também inclui kits, métodos, combinações e composições farmacêuticas para tratar, prevenir, reverter, parar ou diminuir a progressão de distúrbios, condições ou doenças ósseas, como deterioração óssea ou osteoporose em um sujeito após se tornar

clinicamente evidente, ou tratar os sintomas associados a, ou relacionados à deterioração óssea, como, por exemplo, deterioração da arquitetura trabecular, ou osteoporose. O sujeito já pode ter um diagnóstico de um distúrbio, condição ou doença óssea, como, por exemplo, deterioração óssea ou osteoporose, no momento da administração, ou estar em risco de desenvolver deterioração óssea ou osteoporose.

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

Como utilizado aqui, o termo "álcool inferior", individualmente ou em combinação, significa uma fração de álcool de cadeia reta ou cadeia ramificada contendo um a aproximadamente seis átomos de carbono. Em uma modalidade, o álcool inferior contém um a aproximadamente 4 átomos de carbono, e em outra modalidade o álcool inferior contém dois a aproximadamente 3 átomos de carbono. Os exemplos de tais frações de álcool incluem metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec-butanol, e terc-butanol.

Como utilizado aqui, o termo "alquila inferior", individualmente ou em combinação, significa um radical de alquila de cadeia reta ou cadeia ramificada contendo um a aproximadamente seis átomos de carbono. Em uma modalidade, a alquila inferior contém um a aproximadamente quatro átomos de carbono. Os exemplos de tais radicais incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, e terc-butila.

A frase "agente de aumento de penetração" se refere a um agente que acelera o fornecimento da droga

através da pele. Esses agentes também são mencionados como acelerantes, adjuvantes, e promotores de absorção, e são coletivamente mencionados aqui como "intensificadores". Essa classe de agentes inclui aqueles com diversos mecanismos de ação incluindo aqueles que têm a função de aperfeiçoar a solubilidade e capacidade de difusão da droga, e aqueles que aperfeiçoam a absorção percutânea pela alteração da capacidade do estrato córneo de reter umidade, amaciar a pele, aperfeiçoar a permeabilidade da pele, atuar como meios auxiliares de penetração ou abridores de folículo piloso ou alterar o estado da pele como a camada de limite. O agente de aumento de penetração da presente invenção é um derivado funcional de um ácido graxo, que inclui modificações isostéricas de ácidos graxos ou derivados não acídicos do grupo funcional carboxílico de um ácido graxo ou modificações isostéricas do mesmo. Em uma modalidade, o derivado funcional de um ácido graxo é um ácido alcanóico insaturado no qual o grupo -COOH é substituído com um derivado funcional do mesmo, como álcoois, polióis, amidas e derivados substituídos dos mesmos. O termo "ácido graxo" significa um ácido graxo que tem quatro (4) a vinte e quatro (24) átomos de carbono.

A composição é utilizada em uma "quantidade farmacologicamente eficaz." Isso significa que a concentração da droga administrada é tal que na composição resulta em um nível terapêutico de droga fornecida durante o termo em que a droga deve ser utilizada. Tal fornecimento depende de diversas variáveis incluindo o período de tempo para o qual a unidade de dosagem individual deve ser utilizada, a taxa de fluxo da droga a partir da composição, por exemplo, testosterona, a partir do gel, área superficial de sítio de aplicação, etc. Para testosterona, por exemplo, a quantidade de testosterona necessária pode

ser experimentalmente determinada com base na taxa de fluxo de testosterona através do gel, e através da pele quando utilizada com e sem intensificadores.

O termo "pró-droga" se refere a uma droga ou composto no qual a ação farmacológica (agente curativo ativo) resulta a partir da conversão por processos metabólicos no corpo. Pró-drogas são genericamente considerados precursores de droga que, após administração a um sujeito e absorção subseqüente, são convertidos em uma espécie ativa ou mais ativa através de algum processo, como um processo metabólico. Outros produtos a partir do processo de conversão são facilmente eliminados pelo corpo. Pró-drogas têm genericamente um grupo químico presente no pró-droga que torna o mesmo menos ativo e/ou confere solubilidade ou alguma outra propriedade à droga. Após o grupo químico ter sido clivado a partir do pró-droga a droga mais ativa é gerada. Pró-drogas podem ser projetados como derivados de droga reversíveis e utilizados como modificadores para aumentar o transporte de droga para tecidos específicos do sítio. O projeto de pró-drogas até a presente data tem sido para aumentar a solubilidade eficaz de água do composto terapêutico para alvejar regiões onde a água é o solvente principal. Por exemplo, Fedorak, e outros, Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995), descrevem dexametasona- beta -D-glucuronide. McLoed, e outros, Gastroenterol., 106:405-413 (1994), descrevem dexametasona-succinato-dextranos. Hochhaus, e outros, Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992), descrevem dexametasona-21-sulfobenzoato sódio e dexametasona-21-isonicotinato. Adicionalmente, L. Larsen e H. Bundgaard [Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987)] descrevem a avaliação de N-acil sulfonamidas como derivados de pró-droga em potencial. J. Larsen e outros, [Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988)] descrevem a

avaliação de N-metil sulfonamidas como derivados de pró-droga em potencial. Pró-drogas também são descritos, por exemplo, em Sinkula e outros, J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975). Outros exemplos não limitadores de "pró-drogas" que podem ser utilizados nas combinações e métodos da presente invenção incluem parecoxib (propanamida, N-[[4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)fenil]sulfonila]-), e MAG-camptotecina.

Em uma modalidade, a presente invenção é dirigida a um método para administração percutânea de testosterona em um gel hidroalcoólico. O gel compreende um ou mais álcoois inferiores, como etanol ou isopropanol; um agente de aumento de penetração; um espessador (também conhecido como agente de gelificação); e água. Em uma modalidade, o gel compreende ainda um agente de liberação de hidróxido, como, por exemplo, hidróxido de sódio. Adicionalmente, a presente invenção pode incluir opcionalmente sais, emolientes, estabilizadores, antimicrobianos, fragrâncias e propelentes.

Uma classe de esteróides na via sintética de testosterona útil nos métodos e composições da presente invenção inclui esteróides na via anabólica ou catabólica de testosterona. Em um aspecto amplo da invenção, os ingredientes ativos empregados na presente invenção podem incluir esteróides anabólicos como androisoxazol, androestenodiona, bolasterona, clostebol, etil estrenol, formil dienolona, 4-hidróxi-19-nortestosterona, metenolona, metil trienolona, nandrolona, oximesterona, quinbolona, estenbolona, trenbolona; esteróides androgênicos como boldenona, desidroepianodroesterona, fluoximesterona, mestanolona, mesterolona, metandrosternolona, 17 alfa-metil testosterona, 17 alfa-metil-testosterona-3-ciclopentil enol éter, noretandrolona, normetandrona, oxandrolona, oximetolona, prasterona, estanolona, estanozolol,

diidrotestosterona, testosterona; e progestogens como anagestona, acetato de clormadinona, acetato de delmadinona, demegestona, dimetiesterona, diidrogesterona, etinilestrenol, etisterona, etinodiol, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gestodene, caproato de gestonorona, haloprogesterona, 17-hidróxi-16-metileno-progesterona, 17 alfa-hidróxi progesterona, 17 alfa-hidróxi progesterona caproato, medrogestona, medróxi progesterona, acetato de megestrol, melengesterol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgesterona, norgestimate, norgestrel, norgestrienona, 19-norprogesterona, norvinisterona, pentagestrona, prenenolona, progesterona, promegestona, quingestrona, e trengestona; e todos os sais, ésteres, amidas, enantiômeros, isômeros, tautômeros, pró-drogas e derivados desses compostos. (Com base em parte na lista fornecida em The Merck Index, Merck & Co. Rahway, N.J. (1998)). Combinações dos esteróides acima mencionados podem ser utilizadas nos métodos, kits, combinações, e composições aqui descritas.

São incluídas nos métodos e composições farmacêuticas da presente invenção as formas isoméricas e tautômeros dos compostos descritos e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Sais farmaceuticamente aceitáveis ilustrativos são preparados a partir de ácidos fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, glucônico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurônico, maléico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, benzóico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidróxi benzóico, fenil acético, mandélico, embônico (pamóico), metano sulfônico, etano sulfônico, benzeno sulfônico, pantotênico, tolueno sulfônico, 2-hidróxi etano sulfônico, sulfanílico, ciclo

hexil aminosulfônico, algênico, b-hidróxi butírico, galactárico e galacturônico.

Exemplos não limitadores de agentes de aumento de penetração incluem ácidos graxos C8-C22 como ácido isoesteárico, ácido octanóico, e ácido oléico; álcoois graxos C8-C22 como álcool de oleíla e álcool de laurila; ésteres de alquila inferior de ácidos graxos C8-C22 como oleato de etila, miristato de isopropila, estearato de butila, e laurato de metila; ésteres de dialquila inferior de diácidos C6-C22 como adipato de diisopropila; monoglicerídeos de ácidos graxos C8-C22 como monolaurato de glicerol; éter de polietileno glicol de tetraidrofurfuril álcool; polietileno glicol, propileno glicol; 2-(2-etóxietóxi)etanol; éter de monometila de dietileno glicol; éteres de alquilarila de óxido de polietileno; éteres de monometila de óxido de polietileno; dimetil éteres de óxido de polietileno; sulfóxido de dimetila; glicerol; acetato de etila; éster acetoacético; N-alquil pirrolidona; e terpenos.

Os agentes espessantes ou agentes de gelificação, utilizados aqui podem incluir polímeros aniônicos como ácido poliacrílico (CARBOPOL® de B.F. Goodrich Specialty Polymers and Chemicals Division de Cleveland, Ohio), carbóxi polimetileno, carbóxi metil celulose e similares, incluindo derivados de polímeros de Carbopol®, como Carbopol® Ultrez 10, Carbopol® 940, Carbopol® 941, Carbopol® 954, Carbopol® 980, Carbopol® 981, Carbopol® ETD 2001, Carbopol® EZ-2 e Carbopol® EZ-3, e outros polímeros como emulsificantes poliméricos Pemulen®, e policarbófilos Noveon®. Agentes espessantes adicionais, intensificadores e adjuvantes podem ser genericamente encontrados em Remington's The Science and Practice of Pharmacy, Meade

Publishing Co., United States Pharmacopeia/National Formulary.

Em uma modalidade, a formulação da presente invenção fornece aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 250 mg de testosterona, ou o equivalente do mesmo, a um sujeito por unidade de dosagem. Em outra modalidade da presente invenção, a formulação fornece de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg de testosterona, ou o equivalente do mesmo, a um sujeito por unidade de dosagem. Ainda em outra modalidade da presente invenção, as formulações da presente invenção fornecem de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg de testosterona, ou o equivalente do mesmo, a um sujeito por unidade de dosagem. Em outra modalidade da presente invenção, as formulações da presente invenção fornecem de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de testosterona, ou o equivalente do mesmo, a um sujeito por unidade de dosagem. Ainda em outra modalidade da presente invenção, as formulações da presente invenção fornecem aproximadamente 100 mg de testosterona, ou o equivalente do mesmo, a um sujeito por unidade de dosagem. Desse modo, por exemplo, um gel de testosterona, ungüento, creme ou adesivo formulado para administração uma vez por dia pode conter aproximadamente 25 mg, ou aproximadamente 50 mg, ou aproximadamente 75 mg ou aproximadamente 100 mg de testosterona.

Em uma modalidade, a formulação é um gel, um ungüento, um creme ou um adesivo e é compreendido de testosterona; um agente de aumento de penetração, como miristato de isopropila; um agente espessante, como Carbopol; um álcool inferior como etanol ou isopropanol; e água. Em outra modalidade, a formulação é um gel, um

ungüento, um creme ou um adesivo e é compreendido das seguintes substâncias em percentagens aproximadas:

Tabela 2: Composição de formulação de testosterona

Substância	**Quantidade (peso/peso)**
Testosterona	0,01 - 15%
Agente de aumento de penetração	0,01 - 50%
Agente de gelificação	0,01 - 50%
Álcool inferior	30 - 98%
Água purificada (qs)	Até 100%

Em uma modalidade, em uma composição de 100 g, o gel, ungüento, creme ou adesivo pode conter aproximadamente 0,01 g a aproximadamente 15 g de testosterona, aproximadamente 0,01 g a aproximadamente 50 g de agente de aumento de penetração, aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 50 g de agente de gelificação, e aproximadamente 30 g a aproximadamente 98 g de álcool inferior. Em outra modalidade, em uma composição de 100 g, o gel, ungüento, creme ou adesivo pode conter aproximadamente 0,1 g a 10 g de testosterona, aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 5 g de agente de aumento de penetração, aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 5 g de agente de gelificação, aproximadamente 45 g a aproximadamente 90 g de álcool inferior, e o restante, água.

Em uma modalidade, a composição é um gel, ungüento, creme ou adesivo que compreende ainda hidróxido de sódio ou trietanol amina ou hidróxido de potássio, uma combinação dos mesmos, em uma quantidade suficiente, como é sabido na técnica, para auxiliar o agente de gelificação na formação de um gel. Em uma modalidade, uma solução de hidróxido de sódio é utilizada, como, por exemplo, 0.1 N de

solução de hidróxido de sódio, 0.2 N de solução de hidróxido de sódio, 0.5 N de solução de hidróxido de sódio, 1.0 N de solução de hidróxido de sódio, 1.5 N de solução de hidróxido de sódio, 2.0 N de solução de hidróxido de sódio, ou qualquer outra solução apropriada para fornecer uma quantidade suficiente do hidróxido de sódio à composição. Em uma modalidade, a composição compreende aproximadamente 1% a aproximadamente 10% de 0.1 N de hidróxido de sódio.

Em outra modalidade, a composição farmacêutica inclui aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% de testosterona; aproximadamente 30% a aproximadamente 98% de álcool, por exemplo, etanol ou isopropanol; aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% de miristato de isopropila; aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% de um agente de gelificação; e o restante, água. As percentagens de componentes são peso para peso da composição. Em uma modalidade, a composição compreende aproximadamente 1% a 10% de 0.1 N de hidróxido de sódio.

Ainda em outra modalidade, a composição farmacêutica inclui testosterona em um gel hidroalcoólico. A testosterona pode estar presente em uma concentração de aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,2%, aproximadamente 0,3%, aproximadamente 0,4%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,6%, aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,8%, aproximadamente 0,9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1,1%, aproximadamente 1,2%, aproximadamente 1,3%, aproximadamente 1,4%, aproximadamente 1,5%, aproximadamente 1,6%, aproximadamente 1,7%, aproximadamente 1,8%, aproximadamente 1,9%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2,1%, aproximadamente 2,2%, aproximadamente 2,3%, aproximadamente 2,4%, aproximadamente 2,5%, aproximadamente 2,6%, aproximadamente 2,7%, aproximadamente 2,8%, aproximadamente 2,9%, aproximadamente 3%,

aproximadamente 3,1%, aproximadamente 3,2%, aproximadamente 3,3%, aproximadamente 3,4%, aproximadamente 3,5%, aproximadamente 3,6%, aproximadamente 3,7%, aproximadamente 3,8%, aproximadamente 3,9%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4,1%, aproximadamente 4,2%, aproximadamente 4,3%, aproximadamente 4,4%, aproximadamente 4,5%, aproximadamente 4,6%, aproximadamente 4,7%, aproximadamente 4,8%, aproximadamente 4,9%, aproximadamente 5%, aproximadamente 5,1%, aproximadamente 5,2%, aproximadamente 5,3%, aproximadamente 5,4%, aproximadamente 5,5%, aproximadamente 5,6%, aproximadamente 5,7%, aproximadamente 5,8%, aproximadamente 5,9%, aproximadamente 6%, aproximadamente 6,1%, aproximadamente 6,2%, aproximadamente 6,3%, aproximadamente 6,4%, aproximadamente 6,5%, aproximadamente 6,6%, aproximadamente 6,7%, aproximadamente 6,8%, aproximadamente 6,9%, aproximadamente 7%, aproximadamente 7,1%, aproximadamente 7,2%, aproximadamente 7,3%, aproximadamente 7,4%, aproximadamente 7,5%, aproximadamente 7,6%, aproximadamente 7,7%, aproximadamente 7,8%, aproximadamente 7,9%, aproximadamente 8%, aproximadamente 8,1%, aproximadamente 8,2%, aproximadamente 8,3%, aproximadamente 8,4%, aproximadamente 8,5%, aproximadamente 8,6%, aproximadamente 8,7%, aproximadamente 8,8%, aproximadamente 8,9%, aproximadamente 9%, aproximadamente 9,1%, aproximadamente 9,2%, aproximadamente 9,3%, aproximadamente 9,4%, aproximadamente 9,5%, aproximadamente 9,6%, aproximadamente 9,7%, aproximadamente 9,8%, aproximadamente 9,9%, aproximadamente 10%, aproximadamente 10,1%, aproximadamente 10,2%, aproximadamente 10,3%, aproximadamente 10,4%, aproximadamente 10,5%, aproximadamente 10,6%, aproximadamente 10,7%, aproximadamente 10,8%, aproximadamente 10,9%, aproximadamente 11%, aproximadamente

11,1%, aproximadamente 11,2%, aproximadamente 11,3%, aproximadamente 11,4%, aproximadamente 11,5%, aproximadamente 11,6%, aproximadamente 11,7%, aproximadamente 11,8%, aproximadamente 11,9%, aproximadamente 12%, aproximadamente 12,1%, aproximadamente 12,2%, aproximadamente 12,3%, aproximadamente 12,4%, aproximadamente 12,5%, aproximadamente 12,6%, aproximadamente 12,7%, aproximadamente 12,8%, aproximadamente 12,9%, aproximadamente 13%, aproximadamente 13,1%, aproximadamente 13,2%, aproximadamente 13,3%, aproximadamente 13,4%, aproximadamente 13,5%, aproximadamente 13,6%, aproximadamente 13,7%, aproximadamente 13,8%, aproximadamente 13,9%, aproximadamente 14%, aproximadamente 14,1%, aproximadamente 14,2%, aproximadamente 14,3%, aproximadamente 14,4%, aproximadamente 14,5%, aproximadamente 14,6%, aproximadamente 14,7%, aproximadamente 14,8%, aproximadamente 14,9%, ou aproximadamente 15% em peso para peso da composição. O intensificador nessa modalidade inclui miristato de isopropila, que pode estar presente em uma concentração de aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,65%, aproximadamente 0,75%, aproximadamente 0,85%, aproximadamente 0,95%, aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, ou aproximadamente 5% em peso para peso da composição. A composição farmacêutica também inclui um álcool C1-C4 presente em uma concentração de aproximadamente 70%, aproximadamente 71%, aproximadamente 71,4%, aproximadamente 71,8%, aproximadamente 72%, aproximadamente 72,3%, aproximadamente 72,5%, aproximadamente 72,7%, aproximadamente 73%, aproximadamente 73,5%, aproximadamente 74%, aproximadamente 74,5%, aproximadamente 75%, ou aproximadamente 75% em peso para peso da composição. Além

disso, a composição farmacêutica inclui ácido poliacrílico e/ou carbóxi metil celulose como o agente de gelificação. Em uma modalidade, o agente de gelificação é ácido poliacrílico presente em uma concentração de aproximadamente 1% em peso para peso da composição.

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

Tabela 3: Composição de AndroGel®

Substância	**Quantidade (peso/peso) por 100 g de Gel**
Testosterona	1,0 g
Carbopol 980	0,90 g
Miristato de isopropila	0,50 g
0.1 N NaOH	4,72 g
Etanol (96% v/v)	71,4 g*
Água purificada (qs)	Até 100 g

*correspondendo a 67 g de etanol

Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que os constituintes dessa formulação podem ser variados em quantidades ainda assim continuar a estarem compreendidos no espírito e escopo da presente invenção. Por exemplo, a composição pode conter aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 g de testosterona, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 g de CARBOPOL, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 g de miristato de isopropila, e aproximadamente 30,0 a aproximadamente 98,0 g de etanol.

Ainda em outra modalidade, a composição compreende testosterona em uma quantidade maior do que 0,01%, um agente de aumento de penetração em uma quantidade

maior do que aproximadamente 0,1%, um agente espessante em uma quantidade maior do que aproximadamente 0,1%, e um álcool inferior em uma quantidade maior do que aproximadamente 30% peso/peso da composição.

O gel é esfregado ou colocado sobre uma área da pele do sujeito e deixado secar. Ilustrativamente, o gel é esfregado sobre uma área da pele, por exemplo, na parte superior externa da coxa e/ou quadril uma vez por dia. Após aplicação o sujeito lava suas mãos. A aplicação do gel resulta em um nível aumentado de testosterona tendo um perfil farmacocinético desejável e é eficaz para tratar ou evitar deterioração óssea ou osteoporose, ou os sintomas associados a, ou relacionados à deterioração óssea ou osteoporose no sujeito. A composição é desse modo útil para tratar diversos distúrbios, condições ou doenças ósseas tanto em homens como em mulheres.

Em uma modalidade, a presente invenção emprega um pacote tendo um revestimento de polietileno compatível com os componentes de um gel de testosterona, como descrito abaixo. O pacote pode conter uma dose unitária ou dose múltipla.

Em outra modalidade, os métodos e composições empregam uma composição que é dispensada de um recipiente de multi-doses rígido (por exemplo, com uma bomba manual) tendo um pacote de folha maior, por exemplo, da composição dentro do recipiente. Tais pacotes maiores podem também compreender um revestimento de polietileno como acima. Em uma modalidade, o recipiente de multi-doses compreende uma bomba sem ar que compreende uma bolsa de polietileno dentro de um recipiente com uma bomba manual inserida. Em uma modalidade, a bolsa de polietileno compreende 44 g ou 88 g de produto. Em uma modalidade, a bomba é escorvada antes do uso, como, por exemplo, por calcar totalmente a bomba três

vezes e descartar o gel. Em uma modalidade, a bomba contém produto suficiente para permitir escorva e um número definido de doses precisas. Em uma modalidade, cada depressão completa da bomba fornecer 1,25 g de gel de testosterona. Nessa modalidade, uma dose de 3,75 g de gel exigiria 3 depressões da bomba. Uma dose de 5 g de gel exigiria 4 depressões da bomba. Uma dose de 7,5g de gel exigiria 6 depressões da bomba. Uma dose de 10 g de gel exigiria 8 depressões, e assim por diante. Evidentemente, cada depressão da bomba pode fornecer qualquer quantidade de gel de testosterona apropriada para fornecer a dose desejada.

Foi mostrado e é discutido na patente US no. 6.503.894, Pedidos de patente publicada US 2002/0183296, 2003/0022877, 2003/0050292, 2003/0139384, 2003/0232072, 2004/0002482, 2004/0092494, e pedidos de patente US números de série 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 incorporados a título de referência na íntegra, que aplicação transdérmica de testosterona utilizando AndroGel® em homens com hipogonadismo resulta em níveis aperfeiçoados de testosterona, humor, libido e desempenho sexual. Como revelado aqui, foi descoberto agora que AndroGel® também pode ser utilizado para o tratamento ou prevenção de distúrbios, condições ou doenças ósseas, como, por exemplo, deterioração óssea ou osteoporose.

Os métodos e composições da presente invenção fornecem opções aperfeiçoadas de tratamento para tratar, evitar, reverter, parar ou diminuir a progressão de deterioração óssea, como, por exemplo, deterioração da arquitetura trabecular, ou osteoporose em um sujeito, por exemplo, um homem, em comparação com aqueles atualmente disponíveis.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica da presente invenção é administrada uma vez, duas vezes ou três vezes por dia, ou tantas vezes quanto necessário para obter o efeito terapêutico desejado. Em outra modalidade, a composição da presente invenção é administrada uma vez, duas vezes ou três vezes por dia em dias alternados. Em outra modalidade a composição da presente invenção é administrada uma vez, duas vezes ou três vezes por dia em uma base semanal, bi-semanal, ou mensal.

Além de ser útil para tratamento humano, a presente invenção também é útil para tratamento veterinário de mamíferos, répteis, pássaros, animais exóticos e animais da fazenda, incluindo mamíferos, roedores, e similares. Em uma modalidade, o mamífero inclui um primata, por exemplo, um ser humano, um macaco, ou uma lêmure, um cavalo, um cão, um porco ou um gato. Em outra modalidade, o roedor inclui um rato, um camundongo, um esquilo ou um porquinho da índia.

Em uma modalidade da presente invenção é fornecido um método para tratar, prevenir, ou reduzir o risco de desenvolver um distúrbio, condição ou doença óssea, como, por exemplo, deterioração óssea ou osteoporose em um sujeito necessitando do mesmo, isto é, um sujeito indicado por ter, ou em risco de desenvolver o distúrbio, condição ou doença óssea, como por exemplo, deterioração óssea ou osteoporose. O método compreende administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de uma composição em uma área da pele do sujeito para fornecimento de testosterona ao soro do sangue do sujeito. A composição compreende: aproximadamente 0,01% a aproximadamente 15% (peso/peso) de testosterona; aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50% (peso/peso) de agente de aumento de penetração; aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50%

(peso/peso) de agente de gelificação; aproximadamente 30% a aproximadamente 98% (peso/peso) de álcool inferior; e o restante, água.

A composição é capaz de liberar o esteróide após aplicar a composição na pele em uma taxa e duração que fornece em uma modalidade da presente invenção pelo menos aproximadamente 10 μg por dia do esteróide ao soro do sangue do sujeito.

Em outra modalidade da presente invenção, a composição é capaz de liberar a testosterona após aplicar a composição na pele de um sujeito em uma taxa e duração que obtém uma concentração de soro em circulação, de testosterona, maior do que aproximadamente 400 ng por dl de soro durante um período de tempo que se inicia aproximadamente 2 horas após administração e termina aproximadamente 24 horas após administração.

Em outra modalidade da presente invenção, a composição é capaz de liberar a testosterona após aplicar a composição na pele de um sujeito em uma taxa e duração que obtém uma concentração de soro em circulação, da testosterona, entre aproximadamente 400 ng de testosterona por dl de soro até aproximadamente 1050 ng de testosterona por dl de soro.

Em outra modalidade da presente invenção, para cada aproximadamente 0,1 grama por dia de aplicação da composição da presente invenção na pele de um sujeito, um aumento de pelo menos aproximadamente 5 ng/dl em concentração de testosterona em soro resulta no sujeito.

Em outra modalidade da presente invenção, a composição da presente invenção é fornecida a um sujeito para administração diária em aproximadamente uma dose de 0,1 g a aproximadamente 10 g. A composição da presente invenção pode ser fornecida em qualquer dose apropriada,

como, por exemplo, de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 10 g, por exemplo, aproximadamente 0,1 g, aproximadamente 0,44 g, aproximadamente 0,88 g, aproximadamente 1 g, aproximadamente 1,32 g, aproximadamente 1,5 g, aproximadamente 1,75 g, aproximadamente 2 g, aproximadamente 2,25 g, aproximadamente 2,5 g, aproximadamente 2,75 g, aproximadamente 3 g, aproximadamente 3,5 g, aproximadamente 3,75 g, aproximadamente 4 g, aproximadamente 4,25 g, aproximadamente 4,5 g, aproximadamente 4,75 g, aproximadamente 5 g, aproximadamente 5,25 g, aproximadamente 5,5 g, aproximadamente 5,75 g, aproximadamente 6 g, aproximadamente 6,25 g, aproximadamente 6,5 g, aproximadamente 6,75 g, aproximadamente 7 g, aproximadamente 7,25 g, aproximadamente 7,5 g, aproximadamente 7,75 g, aproximadamente 8 g, aproximadamente 8,25 g, aproximadamente 8,5 g, aproximadamente 8,75 g, aproximadamente 9 g, aproximadamente 9,25 g, aproximadamente 9,5 g, aproximadamente 9,75 g, aproximadamente 10 g ou qualquer outra dose apropriada.

Em uma modalidade da invenção, uma dose de 3,75 g da composição da presente invenção contém 37,5 mg de testosterona, uma dose de 5 g da composição da presente invenção contém 50 mg de testosterona, uma dose de 7,5 g da composição da presente invenção contém 75 mg, e uma dose de 10 g da composição da presente invenção contém 100 mg de testosterona.

Ainda em outra modalidade da presente invenção, o sujeito necessitando de tratamento tem um nível de testosterona total em soro antes da primeira aplicação (pré-tratamento) da composição da presente invenção menor do que aproximadamente 300 ng/dl.

Em outra modalidade da presente invenção, onde após pelo menos aproximadamente 30 dias de administração diária da composição da presente invenção a concentração de testosterona em soro em um sujeito é pelo menos aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1050 ng/dl, como, por exemplo, aproximadamente 400 ng/dl a aproximadamente 1050 ng/dl, aproximadamente 500 ng/dl a aproximadamente 1050 ng/dl, aproximadamente 600 ng/dl a aproximadamente 1050 ng/dl, ou aproximadamente 700 ng/dl a aproximadamente 1050 ng/dl.

Ainda em outra modalidade da presente invenção, onde após administração diária da composição da presente invenção a concentração total de testosterona em um sujeito é maior do que aproximadamente 300 ng/dl. Em uma modalidade, a concentração de andrógeno de soro total no sujeito é maior do que aproximadamente 400 ng/dl, aproximadamente 500 ng/dl, aproximadamente 600 ng/dl ou aproximadamente 700 ng/dl. Em uma modalidade, a concentração total de testosterona é medida após 2 dias de administração diária, como, por exemplo, após 10 dias, 20 dias, ou 30 dias.

Em outra modalidade dos métodos, kits, combinações e composições da presente invenção, a composição da presente invenção é administrada uma vez por dia, duas vezes, ou três vezes por dia em um sujeito por pelo menos aproximadamente 7 dias. Em uma modalidade, a composição é administrada uma vez por dia.

A presente invenção também provê um método de tratar, prevenir ou reduzir o risco de desenvolver deterioração óssea ou osteoporose em um sujeito necessitando do mesmo, isto é, um sujeito indicado por ter, ou em risco de desenvolver deterioração óssea ou osteoporose, pela administração ao sujeito de uma

quantidade de uma composição compreendendo: aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% (peso/peso) de testosterona; aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (peso/peso) de agente de aumento de penetração; aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (peso/peso) de agente espessante; aproximadamente 30% a aproximadamente 98% (peso/peso) de álcool inferior; e o restante, água.

A presente invenção também provê um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de desenvolver deterioração óssea ou osteoporose em um sujeito compreendendo: administrar a um sujeito necessitando do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo: aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% (peso/peso) de testosterona; aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (peso/peso) de miristato de isopropila; aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (peso/peso) de agente espessante; aproximadamente 30% a aproximadamente 98% (peso/peso) de álcool inferior e o restante, água. Em uma modalidade, o agente espessante é ácido poliacrílico, como Carbopol® e a composição compreende ainda um agente de liberação de hidróxido, como, por exemplo, hidróxido de sódio. Em uma modalidade, as percentagens não somam até 100% e a composição compreende ainda água q.s. para 100%.

A obtenção de taxas de fornecimento alvo demonstradas por gel de testosterona pode ser estimada a partir da farmacocinética em gel de testosterona em homens. Os valores de concentração média de soro (Cavg) em homens após aplicação de quantidades variáveis de gel no corpo superior são fornecidos na Tabela abaixo.

Tabela 4: Concentrações médias de testosterona de soro e taxa de fornecimento diária após administração de gel de testosterona 1% em homens

Dose (µL) (grama)	Cavg médio (ng/dL)	Taxa de fornecimento diário (µg/dia)[a]
5,0	555 (± 225)	3330
7,5	601 (± 309)	3606
10	713 (± 209)	4278

[a] Taxa de clearance metabólica de testosterona diária = 600 L/dia

Com base nos resultados obtidos em homens, uma dose de gel de testosterona de 0,5 grama fornece aproximadamente 300 µg de testosterona por dia.

A presente invenção é adicionalmente ilustrada pelos seguintes exemplos, que não devem ser interpretados de modo algum como limitadores. Os conteúdos de todas as referências citadas nesse pedido são pela presente expressamente incorporados a título de referência. A prática da presente invenção empregará, a menos que de outro modo indicado, técnicas convencionais de farmacologia e farmacêutica, que estão compreendidos nos conhecimentos da técnica.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Administração de gel de testosterona a 1% trata deterioração óssea em homens com hipogonadismo

Esse exemplo demonstra que a administração de gel hidroalcoólico de testosterona a 1% diminui deterioração óssea em homens com hipogonadismo

Desenho de estudo

Dez homens com hipogonadismo severo e não tratado devido à doença conhecida foram inseridos no estudo. Os sujeitos tinham concentrações de testosterona de soro no início da manhã severamente subnormais em pelo menos duas ocasiões (média, 88 ng/dL [3,1 nmol/L]) como conseqüência de doença hipotalâmica ou pituitária documentada e não

receberam tratamento com testosterona por pelo menos quatro anos antes do registro. Todos os dez sujeitos tinham hipogonadismo secundário. Oito sujeitos tinham adenomas pituitárias, um tinha pinealoma, e um tinha síndrome de Kallmann. Hipogonadismo se desenvolveu na fase adulta em nome. O décimo sujeito, um paciente com 46 anos de idade com síndrome de Kallmann, foi tratado com enantato de testosterona dos 15 aos 25 anos antes de descontinuar o mesmo. A duração estimada de hipogonadismo foi de 2-30 anos (mediano, 5 anos). Oito dos sujeitos nunca tinham sido tratados com testosterona. Dos dois que tinham sido tratados, um não tinha sido tratado por quatro anos e o outro por 20 anos antes de entrar no estudo. A idade média na entrada foi de 51 anos (faixa 31-78).

Dez homens com eugonadismo, combinados foram também recrutados. Era necessário que eles tivessem uma concentração de testosterona de soro >300 ng/dL (10,4 nmol/L) no início da manhã em duas ocasiões e uma densidade mineral óssea normal (BMD) da espinha por idade (marcação-Z +2 a -2). Cada sujeito com eugonadismo foi combinado exatamente por raça e em dez anos por idade com um sujeito com hipogonadismo. A idade média para os sujeitos com eugonadismo na entrada era de 54 anos (faixa, 28 a 74).

Homens com uma ingestão dietética de cálcio maior do que 750 mg/dia, como determinado por um questionário de freqüência de alimento, ou que tinham qualquer doença ou tomaram qualquer medicação que poderia afetar osso ou que consumiam mais de duas bebidas alcoólicas por dia foram excluídos.

Tratamento

A preparação de testosterona fornecida como tratamento para os homens com hipogonadismo era AndroGel® (Unimed Pharmaceuticals, Inc., Marietta, Georgia), um gel

hidroalcoólico contendo testosterona a 1%. A dose inicial foi de 5 g de Androgel (50 mg de testosterona), que os sujeitos administraram em si próprios uma vez por dia. A concentração de testosterona de soro foi medida em 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses. A dose de Androgel® foi aumentada tão alta quanto 10 g por dia para manter uma concentração de testosterona de soro compreendida na faixa normal para homens com eugonadismo (400 - 900 ng/dL) durante todo o período de 24 meses do estudo.

Sujeitos eugonodais não receberam testosterona ou outro tratamento, porém tiveram uma segunda determinação da concentração de testosterona de soro em 24 meses.

Protocolo de estudo

Todos os sujeitos foram avaliados por absorptiometria de raio-X de energia dual (DXA) e microimageamento de ressonância magnética (μMRI) em 0, 6, 12 e 24 meses. Os sujeitos com hipogonadismo foram também avaliados para marcadores de metabolismo de osso em 0, 3 e 6 meses.

Densidade mineral óssea

Densidade mineral óssea (BMD) da espinha lombar anterior-posterior (L1-L4) e do quadril direito foi determinada por DXA utilizando desintômetros Hologic (Hologic, Inc., Bedford, MA), um QDR-4500A para o primeiro ano do estudo e um Dephi A para o segundo. O Delphi A forneceu valores de espinha 1% mais baixos, de modo que valores foram multiplicados por 1,01. Varreduras do mesmo sujeito foram avaliadas pela característica "comparar" do instrumento DXA. Os coeficientes de variação para estabilidade de instrumento de longa duração, como avaliado por medições diárias de um espectro, foram <0,9%.

Marcadores de metabolismo de osso

Após um jejum durante a noite, sangue e uma amostra de urina de 2 horas regulada foram coletados. Amostras de urina e soro foram congeladas a -70°C. Os marcadores e métodos de ensaio foram como a seguir: fosfatase alcalina específica de osso (BAP), ensaio imunorradiométrico (Tandem-R Ostase, Beckman-Coulter, Inc., Fullerton, CA); osteoprotegerina, ensaio imunossorvente ligado por enzima (American Laboratory Products Company, Windham, NH); propeptídeo N-terminal intacto de procolágeno tipo I (PINP), radioimunoensaio (Orion Diagnostica UniQ, IDS, Inc., Fountain Hills, AZ); N-telopeptídeos reticulados de colágeno do tipo I (NTx), ensaio imunossorvente ligado por enzima (Osteomark, Ostex International, Inc., Seattle, WA). Para cada ensaio, todas as amostras foram medidas em um curso de ensaio único. Coeficientes intra-ensaios de variação para esses ensaios foram todos <10%.

Testosterona e estradiol

Testosterona de soro foi medida por um imunoensaio de enzima quimiluminescente (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA). Estradiol foi medido por ensaio imunorradiométrico ultra-sensível (DSL, Webster, TX). Coeficientes intra- e inter-ensaio de variação eram M10%.

Microimageamento de ressonância magnética (μMRI)

Microimageamento de ressonância magnética (μMRI) da tíbia distal direita foi executado utilizando um scanner MR Sigma 1.5 Tesla (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) e uma bobina de superfície de conjunto faseado de radiofreqüência somente de recepção projetado sob encomenda. A bobina foi colocada na tíbia direita anterior, a borda 1 cm próxima ao ponto médio do maléolo medial, e o pé direito foi imobilizado. Vinte e oito imagens foram obtidas para mapear arquitetura trabecular. Song HK, e

outros, Magn. Reson. Med., 41:947-53 (1999). O tamanho de voxel de aquisição era 137 x 137 x 410 μm^3. Os dados foram processados utilizando um programa projetado sob encomenda gravado em IDL (Interactive Data Language, Boulder, CO). Wehrli FW, e outros, J. Bone Miner. Res., 16:1520-31 (2001). Os dados foram corrigidos em movimento, filtrados e transformados Fourier. Para assegurar que o mesmo volume foi analisado em cada ponto de tempo para cada sujeito, as imagens correspondendo aos exames de 0, 6, 12 e 24 meses de cada sujeito foram casadas em relação a volume de interesse pela identificação de características trabeculares similares. Após o volume de interesse ser selecionado manualmente em cada uma das fatias casadas por traçar uma linha aproximadamente a 1 mm do limite endocortical na metade anterior da metáfise distal, mapas de fração de volume ósseo foram computados. O processamento subvoxel forneceu um tamanho de voxel de 69 x 69 x 103 μm^3. Hwang SN, e outros, Magn. Reson. Med., 47 (2002). Um núcleo cilíndrico medindo 6,85 mm em diâmetro foi obtido a partir do centro do volume de interesse. (figura 3).

A análise topológica digital da rede trabecular foi executada no volume de interesse total. Gomberg BR, e outros, IEEE Trans. Med. Imaging, 19:166-74 (2000). A classe topológica de cada voxel de imagem foi determinada, fornecendo a densidade de voxels de superfície, voxels de curva, e voxels de parte de junções mútuas. A análise topológica iniciou com binarização das imagens tridimensionais, seguido por extração de esqueleto a partir de uma imagem binária digital, que converteu os elementos semelhantes à placa da rede trabecular em superfícies e os elementos semelhantes a bastões em curvas. Cada voxel foi então classificado como pertencendo a uma superfície, curva, ou junção entre esses tipos de voxel. Além dos

parâmetros topológicos simples, dois parâmetros compósitos que se verificou serem sensíveis à perda óssea foram calculados. Um parâmetro compósito era a porção de superfície para curva, a razão de todos os voxels de superfície para todos os voxels de curva. Quanto mais elevada a razão, mais intacta a rede trabecular, e vice versa. O segundo parâmetro compósito foi o índice de erosão topológica, uma razão de parâmetros que se espera aumentar após deterioração trabecular (voxels interior de curva e borda de Curva, bordas de perfil e superfície, e voxels de junção de curva-curva) para aqueles que se espera que diminuam (voxels interiores de superfície e junções de superfície-superfície). Quanto mais baixo o índice de erosão topológica, menor o grau no qual a rede trabecular se deteriorou. A espessura trabecular foi determinada por um programa independente com base no conceito de transformação de distância turva. Saha PK, e outros, IEEE Trans. Med. Imaging, 23:53-62 (2004).

A reprodutibilidade dos parâmetros MR foi determinada pelo cálculo dos coeficientes de variação em oito sujeitos eugonodais avaliados em 0 e 6 meses. Os valores médios foram 2,3% para BHF, 0,4% para espessura trabecular, 6,7% para porção de curva/superfície, e 4,3% para índice de erosão.

Métodos estatísticos

Para todos os parâmetros, alterações de 0 a 24 meses foram testadas por análise multivariada de variância, um desenho de medições repetidas de um fator. Se a alteração de 0 a 24 meses for significativa, comparações em pares de cada tempo de tratamento (6, 12 e 24 meses) contra pré-tratamento foram determinadas com o teste de Dunnett. Os valores ausentes foram imputados pelo método da última observação realizada. Uma taxa de erro do tipo I de 0,05

foi utilizada para determinar significância estatística. Software estatístico SAS, versão 9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) foi utilizado para todas as análises.

Resultados

Todos os dez sujeitos com hipogonadismo concluíram os 24 meses de estudo. Dois faltaram a visita de seis meses. Um sujeito com eugonadismo não concluiu a visita de 24 meses.

Concentrações de estradiol e testosterona de soro, ingestão de cálcio, e índice de massa corpórea (BMI)

A concentração de testosterona de soro era acentuadamente subnormal em homens com hipogonadismo antes do tratamento (88 ± 51 ng/dL [3,1 ± 1,8 nmol/L], se elevou surpreendentemente para se tornar médio-normal no mês 3 do tratamento com testosterona (656 ± 332 ng/dL [22,8 ± 11,5 nmol/L]), e permaneceu normal durante todo o período de 24 meses de tratamento (figura 1). A concentração de estradiol de soro era 17 ± 5 pg/mL (62,4 ± 18,4 pmol/L) na linha de base, aumentou para 25 ± 13 pg/mL (91,8 ± 47,7 pmol/L) no mês 3 do tratamento com testosterona, e permaneceu nesse nível (figura 1).

A ingestão de cálcio permaneceu normal em sujeitos com hipogonadismo durante os 24 meses de tratamento com testosterona, 1175 ± 248 mg/dia (média ± SD) no mês 0 e 1066 ± 375 mg/dia em 24 meses (P = 0,7). BMI também não alterou, e foi 30,3 ± 3,2 (média ± SD) no mês 0 e 30,8 ± 2,1 em 24 meses (P = 0,8).

A concentração média de testosterona de soro era normal em sujeitos com eugonadismo no início do estudo (522 ± 126 ng/dL [18,1 ± 4,4 nmol/L]) e permaneceu normal no término do estudo (423 ± 101 ng/dL [14,7 ± 3,5 nmol/L]).

Densidade mineral óssea

Nos dez sujeitos com hipogonadismo, a densidade mineral óssea (BMD) aumentou significativamente na espinha anterior-posterior (7,4%; P <0,001), quadril total, trocanter, e região intertrocantérica durante 24 meses de tratamento com testosterona (Tabela 5).

Tabela 5

Densidade mineral óssea (BMD) por DXA (g/cm^2) antes e após 24 meses de tratamento com testosterona

Parâmetro	**Tempo**		**Alteração 0-24 meses**	**% de alteração 0-24 meses**	**Valor P[1]**
	0 mês	**24 meses**			
BMD de espinha	0,932 ± 0,200	1,000 ± 0,219	0,069 ± 0,053	7,4 ± 5,1	<0,001
BMD de quadril total	0,960 ± 0,166	0,994 ± 0,162	0,0034 ± 0,029	3,8 ± 3,4	0,008
BMD trocanter	0,713 ± 0,138	0,740 ± 0,136	0,027 ± 0,030	4,0 ± 4,7	0,04
BMD intertrocantérica	1,157 ± 0,204	1,206 ± 0,205	0,049 ± 0,037	4,4 ± 3,7	0,004
BMD de colo femoral	0,812 ± 0,140	0,828 ± 0,145	0,016 ± 0,038	2,1 ± 5,1	0,3
BMD de triângulo de Ward	0,588 ± 0,170	0,616 ± 0,172	0,028 ± 0,060	5,1 ± 0,060	0,06

[1]Valores P foram determinados por análise multivariada de variância, um desenho de medidas repetidas de fator utilizando dados a partir de todos os quatro tempos de observação, 0, 6, 12 e 24 meses.

Em homens com eugonadismo, BMD não alterou significativamente em nenhum sítio durante 24 meses de observação (Tabela 6).

Tabela 6

Densidade mineral óssea (BMD) por DXA (g/cm^2) em dez sujeitos com eugonadismo seguido por 24 meses

Parâmetro	**Tempo**		**Alteração 0-24 meses**	**% de alteração 0-24 meses**	**Valor P[1]**
	0 mês	**24 meses**			
BMD de espinha	1,125 ± 0,218	1,174 ± 0,245	0,022 ± 0,057	1,7 ± 4,5	0,3
BMD de quadril total	1,047 ± 0,131	1,044 ± 0,123	0,003 ± 0,035	-0,1 ± 3,2	0,008

[1]Valores P foram determinados por análise multivariada de variância, um desenho de medidas repetidas de fator utilizando dados a partir de todos os quatro tempos de observação, 0, 6, 12 e 24 meses.

Marcadores de metabolismo ósseo

Propeptídeo N-terminal intacto de soro médio, de procolágeno tipo I (PINP) aumentou da linha de base (41,4 ± 18,1 µg/L) até 3 meses (71,3 ± 32,1 µg/L; p = 0,02) e então diminuiu de 3 a 6 meses (36,0 ± 21,1 µg/L) de tratamento (p = 0,01) porém fosfatase alcalina específica de osso (BAP) não mudou. Osteoprotegerina de soro diminuiu ligeiramente de linha de base (4,72 ± 1,28 pmol/L) para 6 meses (4,29 ± 0,82 pmol/L), que era de significância de linha de borda (p = 0,05). Urina NTX não mudou da linha de base até 6 meses de tratamento.

Microimageamento de ressonância magnética (µMRI)

Os dois parâmetros de microimageamento de ressonância magnética (µMRI) da integridade da rede trabecular melhoraram significativamente quando os sujeitos com hipogonadismo foram tratados com testosterona por 24 meses. A razão de superfície para curva, uma razão de todos os voxels de superfície (representando placas) para todos os voxels de curva (representando bastões), aumentou em 9% (P = 0,02; análise multivariada de variância, medidas repetidas de um modo, seguido por teste de Dunnett) após 12 meses de tratamento com testosterona e em 11,2% (P = 0,004) após 24 meses (figura 2, tabela 7).

Tabela 7

Parâmetros de arquitetura por microimageamento de ressonância magnética antes e após 24 meses de tratamento com testosterona

Parâmetro	**Tempo**		**Alteração 0-24 meses**	**% de alteração 0-24 meses**	**Valor P[1]**
	0 mês	**24 meses**			
Fração de volume de osso	0,099 ± 0,013	0,103 ± 0,011	0,005 ± 0,004	5,0 ± 4,2	<0,001
Espessura trabecular (μ)	118,8 ± 3,6	120,5 ± 3,8	1,7 ± 0,6	1,5 ± 0,5	<0,001
Razão de superfície para curva	6,3 ± 1,6	7,0 ± 1,5	0,6 ± 0,7	11,2 ± 11,5	0,004
Índice de erosão topológica	1,32 ± 0,28	1,22 ± 0,25	-0,11 ± 0,10	7,5 ± 6,7	0,002

[1]Valores P foram determinados por análise multivariada de variância, um desenho de medidas repetidas de fator utilizando dados a partir de todos os quatro tempos de observação, 0, 6, 12 e 24 meses

O índice de erosão topológica, uma razão de parâmetros topológicas que se espera aumentar após deterioração trabecular para aqueles que se espera que diminuam, diminuiu em 5,6% (P = 0,02) após 12 meses e em 7,5% (P = 0,004) após 24 meses de tratamento com testosterona. (figura 2, tabela 7). A fração de volume de osso média (BVF), a ocupação fracional de voxels por osso, aumentou significativamente, 5% de 0 a 24 meses, e a espessura trabecular aumentou significativamente, iniciando em 6 meses de tratamento, quase 2%, durante tratamento. (Tabela 7).

As figuras 3a, 3b, 3c e 3d ilustram que essa técnica de μMRI pode identificar a mesma área da tíbia em 24 meses como antes do tratamento. Os painéis superiores mostram as mesmas áreas em seção transversal da tíbia em 0 e 24 meses em um único sujeito. Os painéis inferiores (figuras 3c 3 d) mostram imagens de projeção de superfície, tiradas das áreas identificadas pelos círculos nos painéis superiores (figuras 3a e 3b) nesse sujeito e ilustram características de arquitetura similares em ambos. A figura 3d mostra também uma arquitetura mais semelhante à placa após 24 meses de tratamento com testosterona do que antes do tratamento nesse sujeito (figura 3c), que teve a maior melhora qualitativa em parâmetros topológicos dos 10 sujeitos (razão de superfície para curva aumentou 33% e o índice de erosão topológica diminuiu 22%).

Nos sujeitos com eugonadismo, nenhum dos parâmetros μMRI mudou significativamente de 0 a 24 meses (Tabela 8).

Tabela 8

Parâmetros de arquitetura por microimageamento de ressonância magnética em dez sujeitos eugonodais seguido por 24 meses

Parâmetro	**tempo**		**Alteração 0-24 meses**	**% de alteração 0-24 meses**	**Valor P[1]**
	0 mês	**24 meses**			
Fração de volume de osso	0,118 ± 0,007	0,118 ± 0,009	-0,001 ± 0,003	-0,5 ± 2,8	0,6
Espessura trabecular (μ)	123,1 ± 2,8	123,0 ± 2,5	-0,1 ± 0,7	-0,1 ± 0,6	0,8
Razão de superfície para curva	11,0 ± 2,3	10,5 ± 2,1	-0,5 ± 1,4	-4,1 ± 12,3	0,5
Índice de erosão topológica	0,89 ± 0,16	0,92 ± 0,14	0,03 ± 0,08	4,1 ± 9,1	0,5

[1]Valores P foram determinados por análise multivariada de variância, um desenho de medidas repetidas de fator utilizando dados a partir de todos os quatro tempos de observação, 0, 6, 12 e 24 meses

Esse exemplo demonstra que o tratamento com testosterona de homens com hipogonadismo trata deterioração óssea, incluindo deterioração de arquitetura trabecular. De forma surpreendente, o microimageamento de ressonância magnética mostrou um aumento acentuado nos parâmetros de μMRI que reflete arquitetura trabecular, a razão de superfície para curva e o índice de erosão topológica. Esses parâmetros melhoraram acentuadamente e a um grande grau do que os outros parâmetros de μMRI, incluindo espessura trabecular e fração de volume de osso, e a um grau maior do que densidade mineral óssea da espinha e quadril.

Esse exemplo demonstra ainda que a reposição de testosterona de homens com hipogonadismo não apenas retarda ressorção óssea, como também pode reverter a deterioração de osso, incluindo deterioração de arquitetura trabecular. O aumento na razão de superfície para curva, que é a representação topológica da razão de placas trabeculares para bastões, sugere que a reposição de testosterona parcialmente recuperou a conectividade trabecular. Se testosterona tivesse simplesmente retardado a ressorção óssea e permitido enchimento de cavidades de ressorção óssea, teria sido esperado que um aumento em parâmetros de μMRI de espessura trabecular e fração de volume de osso e um aumento em densidade mineral óssea fossem observados, porém não em razão de superfície para curva ou índice de erosão topológica. Na realidade, a razão de superfície para curva e índice de erosão topológica melhoraram para graus maiores do que esses outros parâmetros. A significância de um aperfeiçoamento em arquitetura trabecular é que a arquitetura contribui para resistência de osso à fratura, independente de volume de osso ou

densidade, como demonstrado por vários estudos in vitro. Hwang SN, e outros, Med. Phys., 24:1255-61 (1997); Majumdar S. e outros, J. Bone Min. Res. 12:111-8 (1997); Gordon CL, e outros, Canad. Assoc. Radiol. J., 49:390-7 (1998); Oden ZM, e outros, Calcif. Tissue Int., 63:67-73 (1998); Ulrich D., e outros, Bone, 25:55-60 (1999).

Uma limitação do estudo nesse Exemplo é que a avaliação de arquitetura trabecular por μMRI tinha de ser executada em um sítio substituto, a tíbia distal, para obter a resolução suficiente para discernir trabeculae individual. Esse sítio, entretanto, é rico em osso trabecular, como sítios comuns de fraturas osteoporóticas, como a espinha e quadril, e também carrega peso. Outra limitação era a falta de um grupo de controle com placebo, porque tais homens severamente com hipogonadismo poderiam não ser deixados ficar sem tratamento por 24 meses. A melhora acentuada em parâmetros de arquitetura vistos nos homens hipogodonais, entretanto, provavelmente não pode ser atribuída a uma alteração na técnica de medição, uma vez que os dois homens com eugonadismo combinados seguidos simultaneamente por 24 meses não mostraram alterações. A melhora em parâmetros de arquitetura também não pode ser atribuída a alterações na ingestão de cálcio dos sujeitos e BMI, que eram bem similares no início e no final do estudo.

Portanto, esse exemplo demonstra que a reposição fisiológica de testosterona não somente trata deterioração óssea pelo aumento da quantidade de osso, como também melhora os parâmetros de arquitetura trabecular associada à resistência do osso.

Exemplo 2: Taxa de prevalência de hipogonadismo entre homens em um cenário de prática de tratamento primário

Esse exemplo demonstra a taxa de prevalência de hipogonadismo em homens com pelo menos 45 anos de anos que se apresentam em consultórios de tratamento primário, independente do motivo da visita. Esse exemplo também estima a prevalência associada à idade de hipogonadismo e seus sinais e sintomas associados, bem como se a ocorrência de hipogonadismo e sinais e sintomas reportados de hipogonadismo variaram entre homens mais jovens (45-64 anos) e mais velhos (≥ 65 anos).

Métodos

Desenho de estudo: O estudo foi uma pesquisa em seção transversal para determinar a prevalência de hipogonadismo em pacientes com pelo menos 45 anos de idade que foram vistos antes do meio-dia em consultórios de tratamento primário durante um período de 2 semanas. Os médicos de uma amostra aleatória de 2650 consultórios de tratamento primário em todos os Estados Unidos foram contatados. 130 consultórios se qualificaram para participação. Os homens que foram vistos em um consultório médico participante entre 8:00 e meio-dia durante um período de 2 semanas, independente do motivo de sua visita, foram convidados a participar no estudo.

Os critérios de inclusão incluíram: 45 anos ou mais, capacidade de fornecer uma amostra de sangue, desejo de participar, e a capacidade de ler, falar, e entender Inglês. Os critérios de exclusão incluíram a capacidade ou não desejo de assinar o formulário com consentimento.

Avaliações: todos os pacientes elegíveis tiveram uma única retirada de sangue de manhã (entre 8:00 e meio-dia) para testar as concentrações de testosterona total (TT), testosterona livre (FT), testosterona biodisponível (BAT), e globulina de ligação de hormônio sexual (SHBG).

Todos os testes de sangue foram analisados por Esoterix Labs, Austin, TX.

Características demográficas, histórico médico, histórico social, e medicações concomitantes foram coletados para capturar as seguintes informações: sintomas associados a hipogonadismo e condições comórbidas.

Análise estatística: as principais análises focalizaram em estatística descritiva e estimação de prevalência para hipogonadismo, definido como TT <300 ng/dL. Estimativas de prevalência (com 95% de intervalo de confiança [CI] de hipogonadismo foram também obtidas para homens com <65 anos de idade versus homens com ≥ 65 anos. Uma segunda análise exploratória foi conduzida para avaliar o impacto de variáveis demográficas e identificar fatores de risco em potencial (como idade) que eram associados a hipogonadismo. Razões de probabilidades e 95% CIs correspondentes foram determinados para prevalência associada à idade e para um aumento de 10 anos em idade.

Resultados

A Tabela 9 expõe as características de pacientes estratificadas por idade.

Tabela 9. Características de pacientes estratificados por idade

Caracte-rística[a]	**Idade dos homens < 65 anos n = 1453**		**Idade dos homens ≥ 65 anos n = 712**	
	Com hipogona-dismo n=537	**Com eugona-dismo n=915**	**Com hipogona-dismo n=299**	**Com eugona-dismo n=411**
Raça/ etnia, n(%)				

Branca	447 (83,2)	734 (80,2)	253 (84,6)	343 (83,5)
Negra	77 (14,3)	126 (13,8)	37 (12,4)	54 (13,1)
Hispânica	11 (2,0)	33 (3,6)	4 (1,3)	9 (2,2)
Asiática	1 (0,2)	8 (0,9)	1 (0,3)	3 (0,7)
Outra	1 (0,2)	14 (1,5)	4 (1,3)	2 (0,5)
Idade, ano (média ± SD)	54,9 ± 5,5	54,2 ± 5,5	73,5 ± 6,0	72,4 ± 5,8
BMI, kg/m^2 (média ± SD)*	32,4 ± 6,1	29,0 ± 5,1	29,9 ± 5,7	27,6 ± 4,7
BMI > 25 kg/m^2, n(%)*	471 (93,4)	698 (81,2)	227 (83,7)	277 (71,6)
BP, mmHg (média ± SD)† Sistólica BP	132±15,3	128 ± 14,9	132,8± 16,7	133,4±17,0
Diastólica BP	81±9,8	80,5± 9,5†	75,2 ± 10,3	77,1± 9,80

BMI = índice de massa de corpo; BP = pressão sanguínea; SD = desvio padrão. [a]Dados de paciente não disponíveis para 1 homem com idade < 65 anos e 2 homens com idade ≥65 anos. *Para pacientes com idade <65 anos, as informações de BMI não foram reportadas para 33 pacientes com hipogonadismo e 56 pacientes eugonodais. Para pacientes com idade de ≥ 65 anos, informações de BMI não foram reportadas para 28 pacientes com hipogonadismo e 24 pacientes eugonodais. † Em pacientes com idade < 65 anos,

as informações de BP não foram reportadas para 1 paciente com eugonadismo.

Como mostrado na Tabela 10, de 2162 pacientes registrados no estudo com níveis de testosterona avaliáveis, 836 eram com hipogonadismo, indicando uma prevalência bruta de 38,7%.

Tabela 10. Prevalência de hipogonadismo por idade

Idade (anos)	Taxa de prevalência com hipogonadismo n(%)	Taxa de prevalência com eugonadismo n (%)
45-65	537 (36,9)	915 (63,0)
≥65	299 (42,1)	411 (57,9)

Mais pacientes com hipogonadismo ≤ 64 anos reportados

A prevalência de hipogonadismo foi maior em homens com idade ≥ 65 anos (42,1%) versus homens com idade de 45-65 anos (36,9%). Homens ≥ 65 anos de idade eram 1,24 vez mais prováveis (95% CI, 1,03 - 1,49) de ter hipogonadismo do que homens com idade de 45 a 65 anos. As probabilidades de ter hipogonadismo era 1,17 mais provável (95% CI, 1,08 - 1,27) para cada aumento de 10 anos em idade. Além disso, quando estratificado por testosterona total, testosterona livre e testosterona biodisponível foram significativamente reduzidos em homens com hipogonadismo versus com eugonadismo.

A Tabela 11 apresenta a prevalência de sinais e sintomas de hipogonadismo em pacientes estratificados por idade.

Tabela 11. Sinais e sintomas de hipogonadismo

Sinais/sintomas, n (%)[a]	**Idade dos homens < 65 anos n = 1453**		**Idade dos homens ≥ 65 anos n = 712**	
	Com hipogona-	**Com eugona-**	**Com hipogo-**	**Com eugo-**

	dismo n=537	**dismo n=915**	**nadismo n=299**	**nadis-mo n=411**
Diminuição em capacidade/ freqüência de desempenho sexual	245 (45,6)*	304 (33,4)	108 (36,1)	240 (58,4)
Diminuição de desejo sexual/libido	210 (39,1)*	264 (29,0)	140 (46,8)	203 (49,4)
Exaustão física/falta de vitalidade	143 (26,6)*	192 (21,1)	100 (33,4)	111 (27,0)
Diminuição em resistência muscular/ sensação de fraqueza	106 (19,7)	169 (18,6)	96 (32,1)	128 (31,1)
Diminuição em sensação geral de bem estar	108 (20,1)	177 (19,4)	87 (29,1)*	82 (20,0)
Humor depressivo	90 (16,8)	150 (16,4)	48 (16,1)	56 (13,6)
Não reportado	0	4 (0,4)	0	0

*P≤ 0,015 obtido de teste de qui-quadrado testando pacientes hipogonodais vs pacientes com eugonadismo. [a] Dados de sinais e sintomas não disponíveis para 1 homem com idade <65 anos e 2 homens com idade ≥ 65 anos

Como mostrado na Tabela 11, mais pacientes com hipogonadismo ≤64 anos de idade reportaram

capacidade/freqüência diminuída de desempenho sexual (P<0,001), desejo sexual/libido diminuído (P<0,001), e exaustão física diminuída/falta de vitalidade do que homens eugonodais da mesma faixa etária (P=0,015). Mais homens com hipogonadismo com idade de ≥ 65 anos experimentaram um declínio no sentido geral do bem estar do que homens com eugonadismo com idade de ≥ 65 anos (P=0,005) (Tabela 11).

A Tabela 12 mostra a freqüência de sintomas com hipogonadismo em pacientes separados por idade.

Número de Sinais/ sintomas de hipogonadismo, n (%)[a]	**Idade dos homens < 65 anos n = 1453**		**Idade dos homens ≥ 65 anos n = 712**	
	Com hipogona-dismo n=537	Com eugona-dismo n=915	Com hipogona-dismo n=299	Com eugona-dismo n=411
0	205 (38,2)	435 (47,7)	78 (26,1)	105 (25,5)
1	89 (16,6)	142 (15,6)	51 (17,1)	64 (15,6)
2	95 (17,7)	132 (14,5)	55 (18,4)	105 (25,5)
3	52 (9,7)	63 (6,9)	38 (12,7)	56 (13,6)
4	39 (7,3)	65 (7,1)	28 (9,4)	38 (9,2)
5	31 (5,8)	43 (4,7)	30 (10,0)	32 (7,8)
6	26 (4,8)	31 (3,4)	19 (6,4)	11 (2,7)

[a] Dados de sintomas/sinais não disponíveis para 1 homem com idade < 65 anos e 2 homens com idade ≥ 65 anos.

A freqüência de sinais e sintomas comuns foi similar entre homens com hipogonadismo e com eugonadismo nos grupos de todas as idades. Uma percentagem maior de homens jovens (< 65 anos) versus homens mais velhos não relataram sinais ou sintomas de hipogonadismo (Tabela 12).

Conclusão

Esse exemplo demonstra que em pacientes que se apresentam em consultórios de tratamento primário, 42,1% de homens com idade ≥ 65 anos tinham concentrações baixas de testosterona total em comparação com 38,7% para todos os homens no estudo com idade de pelo menos 45 anos. Esse exemplo demonstra também que uma maior percentagem de homens mais jovens (<65 anos) versus mais velhos (≥65 anos) não relataram sinais ou sintomas de hipogonadismo.

Toda literatura citada e referências de patente é pela presente incorporada a título de referência. Embora a invenção tenha sido descrita com relação a modalidades e exemplos específicos, deve ser entendido que outras modalidades que utilizam o conceito da presente invenção são possíveis sem se afastar do escopo da invenção. A presente invenção é definida pelos elementos reivindicados, e todas e quaisquer modificações, variações ou equivalentes que estão compreendidos no verdadeiro espírito e escopo dos princípios subjacentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratar, prevenir ou reduzir o risco de desenvolver deterioração óssea ou osteoporose em um sujeito necessitando do mesmo, compreendendo: administrar uma quantidade de uma composição farmacêutica de gel hidroalcoólico a uma área de pele do sujeito, que fornece uma quantidade terapeuticamente eficaz de um esteróide na via sintética de testosterona para o soro de sangue do sujeito, em que a composição compreende:

a. aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% (peso/peso) do esteróide na via sintética de testosterona;

b. aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (peso/peso) de agente de aumento de penetração;

c. aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (peso/peso) de agente espessante;

d. aproximadamente 45% a aproximadamente 98% (peso/peso) de álcool inferior; e

e. o restante, água purificada;

em que a composição é capaz de liberar o esteróide após aplicar a composição na pele em uma taxa e duração que fornece pelo menos aproximadamente 10 µg por dia do esteróide ao soro do sangue do sujeito; e as percentagens são em uma base de peso para peso da composição.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o esteróide na via sintética de testosterona compreende aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de testosterona, ou um sal, éster, amida, enantiômero, isômero, tautômero, pró-droga ou derivado do mesmo.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o esteróide na via sintética de testosterona compreende aproximadamente 1% de testosterona, ou um sal, éster,

amida, enantiômero, isômero, tautômero, pró-droga ou um derivado do mesmo.

4. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o agente de aumento de penetração compreende aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% de um ácido graxo C8-C22, um álcool graxo C8-C22, um éster de alquila inferior de um ácido graxo C8-C22, um éster de dialquila inferior de um diácido C6-C22, um monoglicerídeo de um ácido graxo C8-C22, um álcool de tetraidrofurfurila éter polietileno glicol, um polietileno glicol, um propileno glicol, um 2-(2-etóxietóxi) etanol, um éter monometila de dietileno glicol, um éter de alquil arila de óxido de polietileno, um éter monometila de óxido de polietileno, um éter de dimetila de óxido de polietileno, um sulfóxido de dimetila, um glicerol, um acetato de etila, um éster acetoacético, um N-alquil pirrolidona, um terpeno ou combinações dos mesmos.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, em que o agente de aumento de penetração é miristato de isopropila.

6. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o agente espessante compreende aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% de ácido poliacrílico.

7. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o álcool inferior compreende aproximadamente 45% a aproximadamente 90% de etanol ou isopropanol.

8. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição farmacêutica de gel hidroalcoólico compreende:

a. aproximadamente 1% (peso/peso) de testosterona;

b. aproximadamente 0,9% (peso/peso) de CARBOPOL®;

c. aproximadamente 0,5% (peso/peso) de miristato de isopropila;

d. aproximadamente 67% (peso/peso) de etanol; e

e. o restante, água purificada.

9. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição é capaz de liberar a testosterona após aplicar a composição na pele em uma taxa e duração que obtém concentração de soro em circulação da testosterona maior do que aproximadamente 400 ng de testosterona por dl de soro durante um período de tempo que se inicia aproximadamente 2 horas após administração e termina aproximadamente 24 horas após administração.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, em que a concentração de testosterona em soro é mantida entre aproximadamente 400 ng de testosterona por dl de soro até aproximadamente 1050 ng de testosterona por dl de soro.

11. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que para cada aproximadamente 0,1 grama por dia de aplicação da composição na pele, um aumento de pelo menos aproximadamente 5 ng/dl em concentração de testosterona em soro resulta no sujeito.

12. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição é fornecida ao sujeito para administração diária em aproximadamente uma dose de 0,1 g a aproximadamente 10 g.

13. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade da composição é uma dose de 5 g que fornece aproximadamente 50 mg de testosterona na pele.

14. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade da composição é uma dose de 7,5 g fornecendo aproximadamente 75 mg de testosterona na pele.

15. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade da composição é uma dose de 10 g que fornece aproximadamente 100 mg de testosterona na pele.

16. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição é fornecida ao sujeito em um ou mais pacotes.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, em que o pacote compreende um revestimento de polietileno entre a composição e superfície interna do pacote.

18. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o sujeito tem uma concentração de testosterona em soro de pré-tratamento menor do que aproximadamente 300 ng/dl.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, em que após pelo menos aproximadamente 30 dias de administração diária a concentração de testosterona em soro no sujeito é pelo menos aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1050 ng/dl.

20. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição é administrada uma vez, duas vezes, ou três vezes por dia por pelo menos aproximadamente 7 dias.

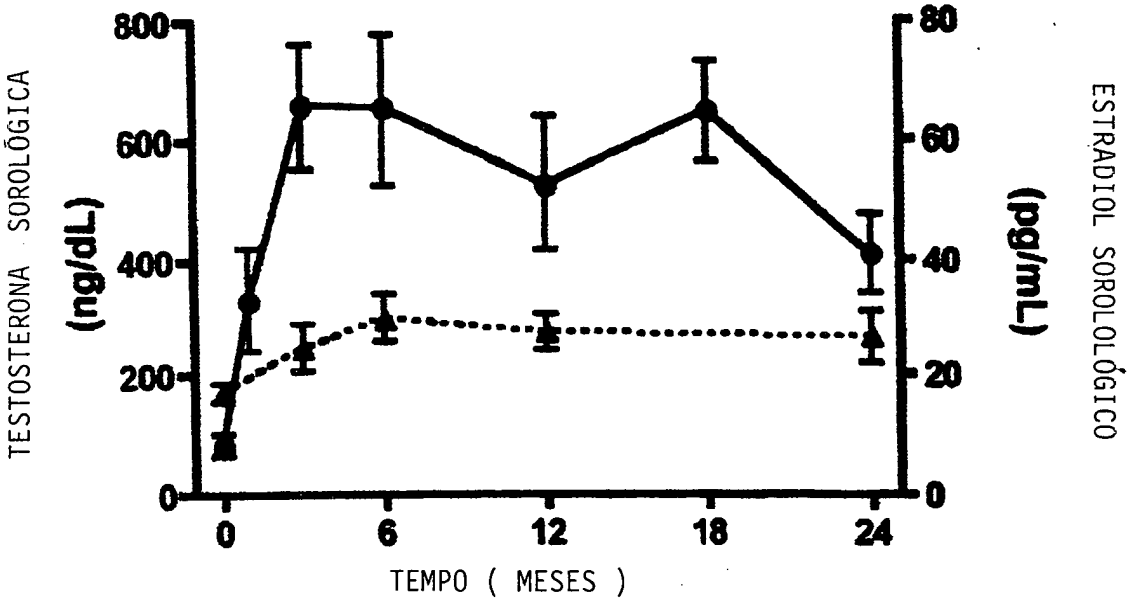
TESTOSTERONA SOROLÓGICA
(ng/dL)
800
600
400
200
0
0
6
12
18
24
TEMPO (MESES)
80
60
40
20
0
(pg/mL)
ESTRADIOL SOROLÓLÓGICO

FIG. 1

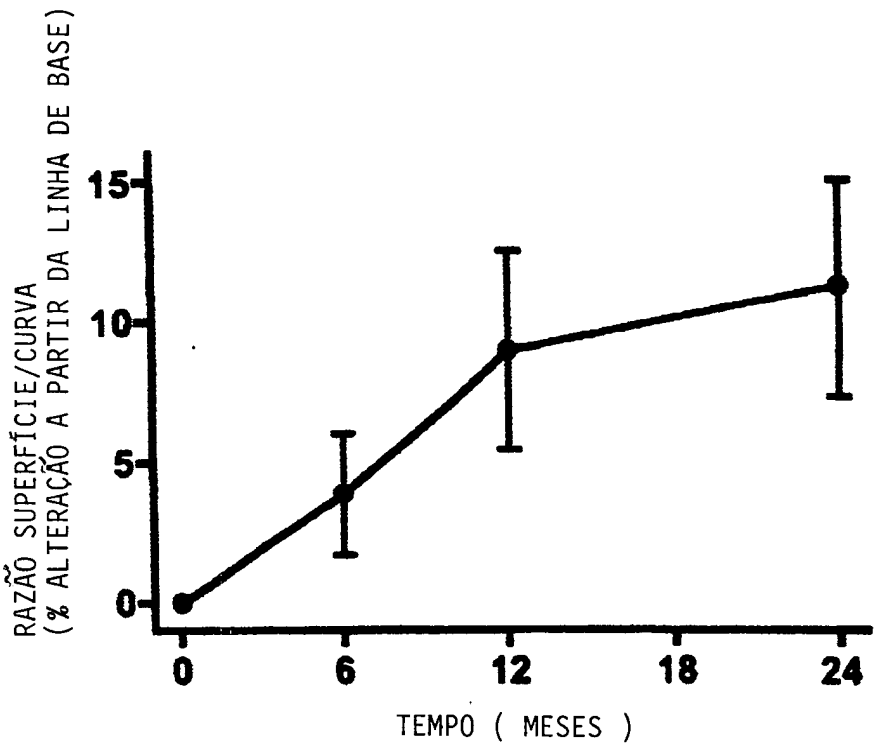
RAZÃO SUPERFÍCIE/CURVA
(% ALTERAÇÃO A PARTIR DA LINHA DE BASE)
15
10
5
0
0
6
12
18
24
TEMPO (MESES)

FIG. 2A

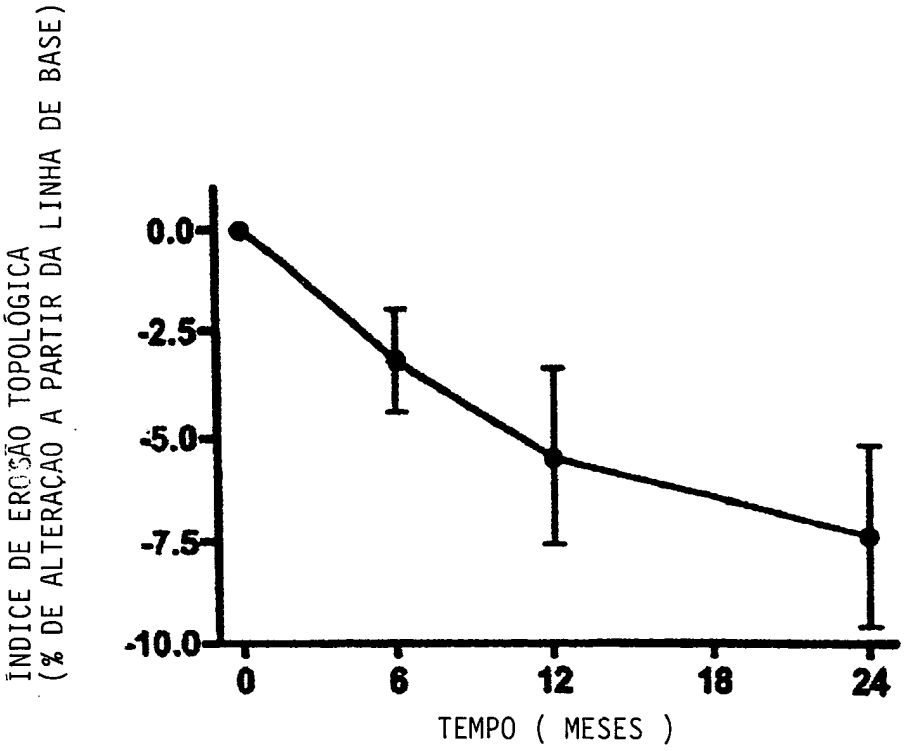
ÍNDICE DE EROSÃO TOPOLÓGICA
(% DE ALTERAÇÃO A PARTIR DA LINHA DE BASE)
0.0
-2.5
-5.0
-7.5
-10.0
0
6
12
18
24
TEMPO (MESES)

FIG. 2B

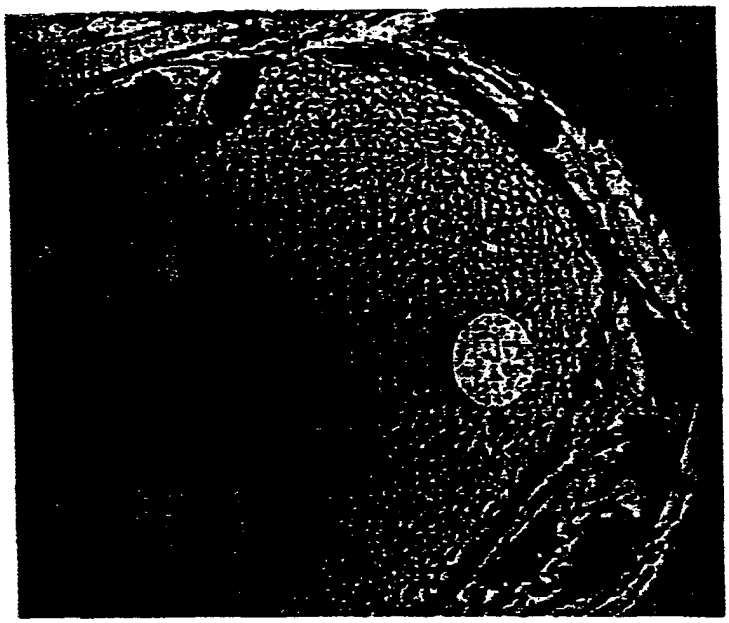

FIG. 3A

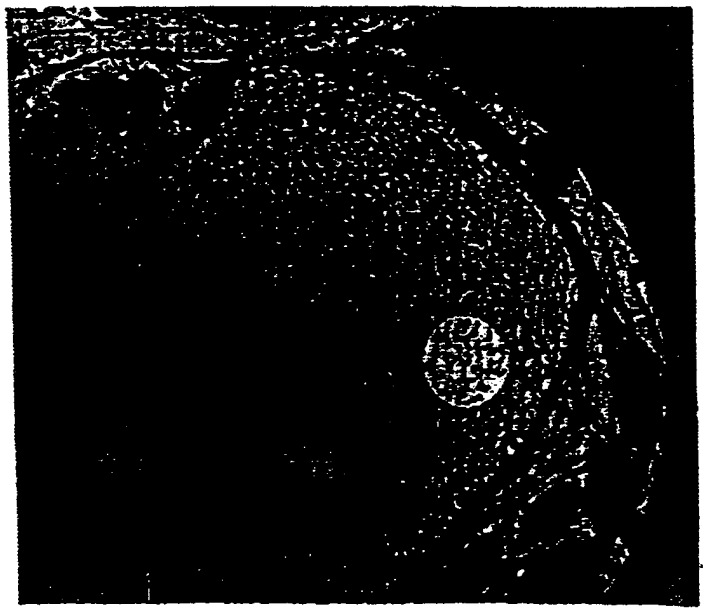

FIG. 3B

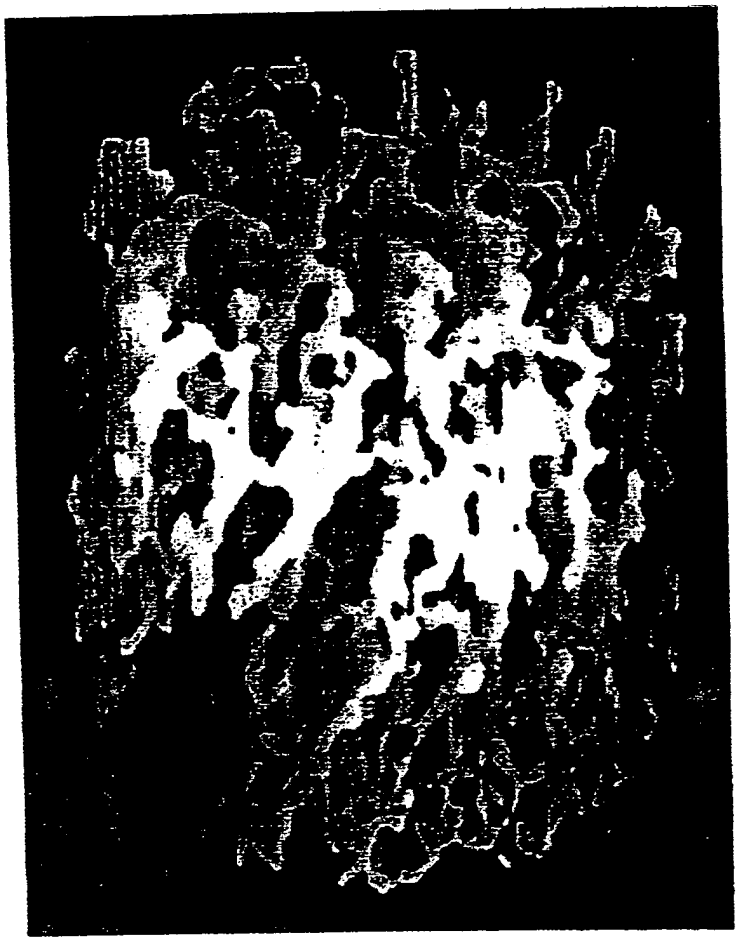

FIG. 3C

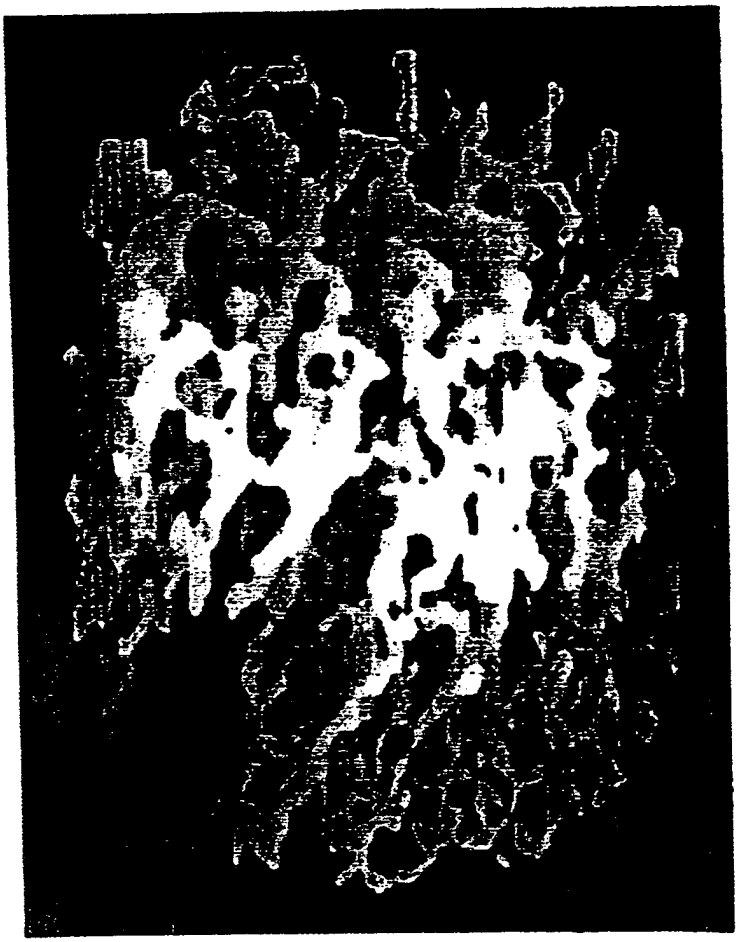

FIG. 3D

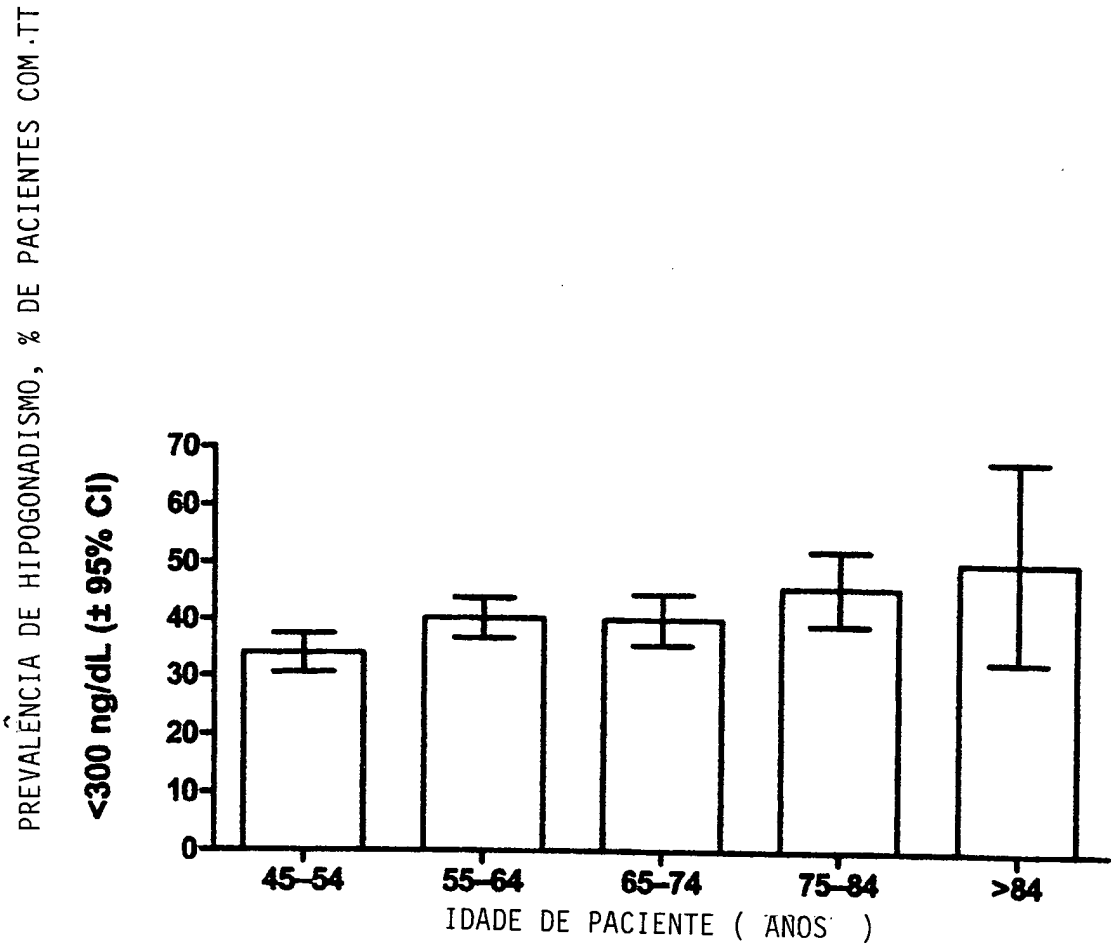
PREVALÊNCIA DE HIPOGONADISMO, % DE PACIENTES COM TT
<300 ng/dL (± 95% CI)
70
60
50
40
30
20
10
0
45–54
55–64
65–74
75–84
>84
IDADE DE PACIENTE (ANOS)

FIG. 4

PI0609074-5

RESUMO

MÉTODO DE TRATAR OU PREVENIR DETERIORAÇÃO ÓSSEA OU OSTEOPOROSE

A presente invenção refere-se a uma formulação de gel de testosterona hidroalcoólica transdérmica e a um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de desenvolver deterioração de osso. A presente invenção também se refere a um método para tratar, prevenir ou reduzir o risco de desenvolver osteoporose.

PI 0609074-5
PET: 020090034723

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratar, prevenir ou reduzir o risco de desenvolver deterioração óssea ou osteoporose em um indivíduo necessitando do mesmo, compreendendo: administrar uma quantidade de uma composição farmacêutica de gel hidroalcoólico a uma área de pele do indivíduo, que fornece uma quantidade terapeuticamente eficaz de um esteróide na via sintética de testosterona para o soro de sangue do indivíduo, em que a composição compreende:

a. aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% (peso/peso) de testosterona ou um sal, éster, amida, enantiômero, isômero, tautômero ou derivado do mesmo;

b. aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (peso/peso) de agente de aumento de penetração;

c. aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (peso/peso) de agente espessante;

d. aproximadamente 45% a aproximadamente 98% (peso/peso) de álcool inferior; e

e. água purificada;

em que a composição é capaz de liberar o esteróide após aplicar a composição na pele em uma taxa e duração que fornece pelo menos aproximadamente 10 μg por dia do esteróide ao soro do sangue do indivíduo; e as percentagens são em uma base de peso para peso da composição.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o esteróide na via sintética de testosterona compreende aproximadamente 1% de testosterona, ou um sal, éster, amida, enantiômero, isômero, tautômero, ou derivado do mesmo.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o agente de aumento de penetração compreende aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% de um ácido graxo

C8-C22, um álcool graxo C8-C22, um éster de alquila inferior de um ácido graxo C8-C22, um éster de dialquila inferior de um diácido C6-C22, um monoglicerídeo de um ácido graxo C8-C22, um álcool de tetrahidrofurfurila éter polietileno glicol, um polietileno glicol, um propileno glicol, um 2-(2-etoxietóxi) etanol, um éter monometila de dietileno glicol, um éter de alquilarila de óxido de polietileno, um éter monometila de óxido de polietileno, um éter de dimetila de óxido de polietileno, um sulfóxido de dimetila, um glicerol, um acetato de etila, um éster acetoacético, uma N-alquil pirrolidona, um terpeno ou combinações dos mesmos.

4. Método, de acordo com a reivindicação 3, em que o agente de aumento de penetração é miristato de isopropila.

5. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o agente espessante compreende aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% de ácido poliacrílico.

6. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o álcool inferior compreende aproximadamente 45% a aproximadamente 90% de etanol ou isopropanol.

7. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição farmacêutica de gel hidroalcoólico compreende:

a. aproximadamente 1% (peso/peso) de testosterona;

b. aproximadamente 0,9% (peso/peso) de CARBOPOL®;

c. aproximadamente 0,5% (peso/peso) de miristato de isopropila;

d. aproximadamente 67% (peso/peso) de etanol; e

e. água purificada.

8. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição é capaz de liberar a testosterona após aplicar a composição na pele em uma taxa e duração que obtém concentração de soro em circulação da testosterona maior do que aproximadamente 400 ng de testosterona por dl de soro durante um período de tempo que se inicia aproximadamente 2 horas após administração e termina aproximadamente 24 horas após administração.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, em que a concentração de testosterona em soro é mantida entre aproximadamente 400 ng de testosterona por dl de soro até aproximadamente 1050 ng de testosterona por dl de soro.

10. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que para cada aproximadamente 0,1 grama por dia de aplicação da composição na pele, resulta um aumento de pelo menos aproximadamente 5 ng/dl em concentração de testosterona em soro no indivíduo.

11. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição é fornecida ao indivíduo para administração diária em uma dose de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 10 g.

12. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade da composição é uma dose de 5 g fornecendo aproximadamente 50 mg de testosterona na pele.

13. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade da composição é uma dose de 7,5 g fornecendo aproximadamente 75 mg de testosterona na pele.

14. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade da composição é uma dose de 10 g fornecendo aproximadamente 100 mg de testosterona na pele.

15. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição é fornecida ao indivíduo em um ou mais pacotes.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, em que o pacote compreende um revestimento de polietileno entre a composição e a superfície interna do pacote.

17. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o indivíduo tem uma concentração de testosterona em soro de pré-tratamento menor do que aproximadamente 300 ng/dl.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, em que após pelo menos aproximadamente 30 dias de administração diária a concentração de testosterona em soro no indivíduo é pelo menos aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1050 ng/dl.

19. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição é administrada uma vez, duas vezes, ou três vezes por dia por pelo menos aproximadamente 7 dias.

PI0609074-5
PET: 020070172988

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratar, prevenir ou reduzir o risco de desenvolver deterioração óssea ou osteoporose em um sujeito necessitando do mesmo, compreendendo: administrar uma quantidade de uma composição farmacêutica de gel hidroalcoólico a uma área de pele do sujeito, que fornece uma quantidade terapeuticamente eficaz de um esteróide na via sintética de testosterona para o soro de sangue do sujeito, em que a composição compreende:

a. aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% (peso/peso) de testosterona ou um sal, éster, amida, enantiômero, isômero, tautômero ou derivado do mesmo;

b. aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (peso/peso) de agente de aumento de penetração;

c. aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (peso/peso) de agente espessante;

d. aproximadamente 45% a aproximadamente 98% (peso/peso) de álcool inferior; e

e.água purificada;

em que a composição é capaz de liberar o esteróide após aplicar a composição na pele em uma taxa e duração que fornece pelo menos aproximadamente 10 µg por dia do esteróide ao soro do sangue do sujeito; e as percentagens são em uma base de peso para peso da composição.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o esteróide na via sintética de testosterona compreende aproximadamente 0,1% de testosterona, ou um sal, éster, amida, enantiômero, isômero, tautômero, ou derivado do mesmo.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o agente de aumento de penetração compreende aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% de um ácido graxo

C8-C22, um álcool graxo C8-C22, um éster de alquila inferior de um ácido graxo C8-C22, um éster de dialquila inferior de um diácido C6-C22, um monoglicerídeo de um ácido graxo C8-C22, um álcool de tetraidrofurfurila éter polietileno glicol, um polietileno glicol, um propileno glicol, um 2-(2-etóxietóxi) etanol, um éter monometila de dietileno glicol, um éter de alquil arila de óxido de polietileno, um éter monometila de óxido de polietileno, um éter de dimetila de óxido de polietileno, um sulfóxido de dimetila, um glicerol, um acetato de etila, um éster acetoacético, um N-alquil pirrolidona, um terpeno ou combinações dos mesmos.

4. Método, de acordo com a reivindicação 3, em que o agente de aumento de penetração é miristato de isopropila.

5. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o agente espessante compreende aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% de ácido poliacrílico.

6. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o álcool inferior compreende aproximadamente 45% a aproximadamente 90% de etanol ou isopropanol.

7. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição farmacêutica de gel hidroalcoólico compreende:

a. aproximadamente 1% (peso/peso) de testosterona;

b. aproximadamente 0,9% (peso/peso) de CARBOPOL®;

c. aproximadamente 0,5% (peso/peso) de miristato de isopropila;

d. aproximadamente 67% (peso/peso) de etanol; e

e. água purificada.

8. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição é capaz de liberar a testosterona após

aplicar a composição na pele em uma taxa e duração que obtém concentração de soro em circulação da testosterona maior do que aproximadamente 400 ng de testosterona por dl de soro durante um período de tempo que se inicia aproximadamente 2 horas após administração e termina aproximadamente 24 horas após administração.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, em que a concentração de testosterona em soro é mantida entre aproximadamente 400 ng de testosterona por dl de soro até aproximadamente 1050 ng de testosterona por dl de soro.

10. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que para cada aproximadamente 0,1 grama por dia de aplicação da composição na pele, um aumento de pelo menos aproximadamente 5 ng/dl em concentração de testosterona em soro resulta no sujeito.

11. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição é fornecida ao sujeito para administração diária em aproximadamente uma dose de 0,1 g a aproximadamente 10 g.

12. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade da composição é uma dose de 5 g que fornece aproximadamente 50 mg de testosterona na pele.

13. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade da composição é uma dose de 7,5 g fornecendo aproximadamente 75 mg de testosterona na pele.

14. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade da composição é uma dose de 10 g que fornece aproximadamente 100 mg de testosterona na pele.

15. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição é fornecida ao sujeito em um ou mais pacotes.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, em que o pacote compreende um revestimento de polietileno entre a composição e superfície interna do pacote.

17. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o sujeito tem uma concentração de testosterona em soro de pré-tratamento menor do que aproximadamente 300 ng/dl.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, em que após pelo menos aproximadamente 30 dias de administração diária a concentração de testosterona em soro no sujeito é pelo menos aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1050 ng/dl.

19. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que a composição é administrada uma vez, duas vezes, ou três vezes por dia por pelo menos aproximadamente 7 dias.