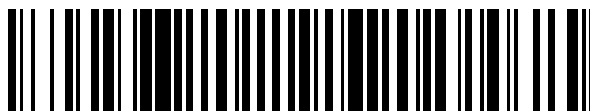


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 502 242**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/568** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2009** **E 09738382 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014** **EP 2273984**

54 Título: **Composición de lípidos**

30 Prioridad:

**28.04.2008 GB 0807605**

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

**03.10.2014**

73 Titular/es:

**DIURNAL LIMITED (100.0%)  
Suite 18, Cardiff MediCentre, Heath Park  
Cardiff CF14 4UJ, GB**

72 Inventor/es:

**HUATAN, HIEP y  
ROSS, RICHARD**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 502 242 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

## Composición de lípidos

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral y opcionalmente administración de acuerdo con un ritmo circadiano; y con inclusión de métodos para el tratamiento de afecciones relacionadas con hormonas que emplean las composiciones.

10 Las hormonas esteroides representan un gran grupo genérico de compuestos que incluyen esteroides suprarrenales (aldosterona, cortisol, DHEA, DHEAS), hormona tiroidea y ácido retinoico, vitamina D y esteroides gonadales (androstenediona, dihidrotestosterona, estradiol, progesterona y testosterona) que regulan la homeostasis y el desarrollo masculino y femenino. Los estrógenos y los andrógenos son dos grupos importantes de hormonas esteroides. Los estrógenos son esteroides femeninos que regulan el ciclo estral femenino y son cruciales en la reproducción femenina y en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos. Hay tres tipos de estrógeno; estradiol, estriol y estrona. Los estrógenos son producidos principalmente por los ovarios en respuesta a la hormona foliculoestimulante y la hormona luteinizante. Los estrógenos ejercen sus efectos a través de receptores de estrógeno que inician cascadas de transducción de señal para regular la expresión génica. Un ejemplo de andrógeno es la testosterona. La testosterona se produce en los testículos de los machos y en los ovarios de las hembras, siendo secretadas pequeñas cantidades por las glándulas suprarrenales. Tanto en los machos como en las hembras la testosterona es un esteroide clave involucrado en la regulación de la fertilidad, el desarrollo, la libido, la composición corporal y el metabolismo energético. Los andrógenos ejercen sus efectos a través de la interacción con receptores de andrógenos para regular la expresión génica en tejidos diana. La testosterona puede ser producida en su forma natural o en forma de análogos sintéticos que presentan mejor biodisponibilidad cuando son administrados [por ejemplo, bien sea por alquilación o por esterificación de la testosterona].

25 Las enfermedades asociadas con la producción excesiva o insuficiente de estrógenos o andrógenos se tratan típicamente mediante la terapia hormonal. Además, los estrógenos y andrógenos se emplean como anticonceptivos. La terapia hormonal incluye la administración de agonistas o antagonistas hormonales en el tratamiento de enfermedades. Por ejemplo la terapia hormonal se utiliza en el tratamiento del cáncer, típicamente a través de la administración de hormonas esteroides. La terapia de reemplazo hormonal se utiliza para reemplazar los estrógenos y la testosterona en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas y también para reemplazar las hormonas perdidas como consecuencia de la menopausia inducida quirúrgicamente [por ejemplo, por histerectomía u orquiectomía]. La terapia con estrógenos se utiliza en mujeres posmenopáusicas para tratar o prevenir la osteoporosis y otros síntomas de la menopausia. También se utilizan estrógenos en el tratamiento de la atrofia vaginal, amenorrea y dismenorrea. La testosterona y los análogos de testosterona se utilizan en el tratamiento del hipogonadismo en los varones que resulta de una escasa o nula producción de testosterona por los testículos. Otras indicaciones para el uso de testosterona o de análogos de testosterona incluyen el tratamiento de la fertilidad, falta de libido, osteoporosis, crecimiento muscular incrementado, anemia y depresión.

35 La terapia de reemplazo con hormonas esteroides, en particular la terapia de reemplazo con testosterona, se ve facilitada por diversas formulaciones y vías de administración. Por ejemplo, la mayoría de los regímenes de testosterona implican el uso de inyecciones parenterales, parches cutáneos, geles o comprimidos bucales porque las formas orales de testosterona (ya sea alquilada o esterificada) actualmente disponibles presentan significativos problemas de variabilidad farmacocinética y de seguridad a largo plazo. Las inyecciones administradas por vía intramuscular cada 1-3 semanas ofrecen una solución al problema de la variabilidad farmacocinética, pero sin embargo se sabe que son dolorosas y muy incómodas de aplicar. Las inyecciones de undecanoato de testosterona pueden ser administradas una vez cada 10 a 12 semanas, pero no proporcionan ninguna variación circadiana y son dolorosas. En los documentos EP1743646 y US2005/043285 se describen composiciones inyectables que comprenden ésteres de testosterona.

45 Los parches de testosterona (escrotales y no escrotales) son generalmente preferidos por los pacientes, pero pueden provocar reacciones cutáneas desde moderadas hasta graves a causa del vehículo que facilita la intensificación de la absorción dérmica de testosterona. Los geles de testosterona son, con mucho, los productos más eficaces y ampliamente utilizados. No obstante, son caros, y se debe tener cuidado para evitar la exposición involuntaria de mujeres y niños. Además, a muchos pacientes no les gusta la aplicación del gel debido a la cantidad y la inconveniencia.

50 Existe una necesidad de desarrollar medios de suministro alternativos para la administración de hormonas esteroides, en particular formas nativas de hormonas esteroides tales como testosterona. Una vía preferida de suministro es la vía oral.

55 La administración de esteroides tales como testosterona por vía oral es conocida en la técnica. Por ejemplo, el documento WO2005/076899 describe la administración oral de testosterona en un vehículo oleoso en combinación con finasterida o dutasterida para aumentar la biodisponibilidad. La finasterida y la dutasterida son inhibidores de 5-alfarreductasa que inhiben la conversión de la testosterona a su forma más activa de dihidrotestosterona. El documento EP0 001 851 describe formulaciones orales de esteroides en combinación con tocol [un condensado de hidroquinona y fitol]. El documento US2007/0026066 describe un vehículo de suministro complejo que proporciona la

liberación sostenida de fármacos, por ejemplo testosterona, mediante la combinación del agente activo en un vehículo lipídico que está microencapsulado. Por otra parte, Amory y Bremner [J. Clin Endocrinol Metab, 90 (5), 2005, págs. 2610-2617] demuestran que la administración de testosterona en un vehículo oleoso (aceite de ajonjolí) produce niveles séricos eficaces. En el documento WO2006/113505 se describe un vehículo de administración basado en lípidos que incluye múltiples entidades lipídicas que comprenden funciones hidrófilas y lipófilas y que está adaptado para la administración oral de fármacos hidrófobos tales como testosterona y ésteres de testosterona. El documento US6652880 describe una composición farmacéutica líquida que comprende undecanoato de testosterona disuelto en un vehículo que comprende un glicérido de un ácido graso de cadena larga, un tensioactivo lipófilo y alcohol (>10-15% (peso/peso)). También se mencionan composiciones que comprenden lauroglycol. También en el documento EP0904064 se describen composiciones que comprenden etanol. Sin embargo, existe el deseo de reducir o eliminar disolventes tales como etanol de formulaciones de testosterona, ya que el etanol puede complicar el procedimiento de fabricación y aumentar los costes de envasado.

El principal reto en la administración oral de, por ejemplo, testosterona, reside en que, aunque la hormona experimenta una rápida y completa absorción, se produce un considerable metabolismo tanto en la pared del intestino como en el primer paso hepático, que representa una reducción de casi 98% de la biodisponibilidad. Los intentos de administrar testosterona (en forma de polvo cristalino) en dosis de hasta aproximadamente 200 mg, han sido en su mayoría insatisfactorios, produciendo un nivel muy bajo de exposición en el suero. La manipulación de la forma cristalina de la testosterona también ha tenido escaso efecto sobre su biodisponibilidad, ya que la vía metabólica hepática principal se mantiene inalterada. Como consecuencia de la dificultad de evitar la inestabilidad metabólica, los esfuerzos para mejorar la biodisponibilidad de la testosterona se han centrado principalmente en el desarrollo de aductos químicamente más estables a través de alquilación o bien de esterificación.

Las formulaciones basadas en lípidos para la administración oral de fármacos comprenden, o bien mezclas oleosas "simples", ya sean monomezclas o mezclas binarias, o bien sistemas multicomponente más "elaborados" tales como micelas, microemulsiones, sistemas autoemulsionantes, liposomas o macroemulsiones. Se cree que la utilidad de las formulaciones basadas en lípidos de múltiples componentes consiste en mejorar la solubilización de fármacos y aumentar la propensión de la formulación a experimentar emulsificación *in vivo*, permitiendo así una rápida absorción hacia el sistema linfático. Sin embargo, estudios recientes han sugerido que estas afirmaciones pueden no ser correctas, ya que se produce suficiente emulsificación *in vivo* sin necesidad de agentes emulsionantes exógenos adicionales. Además, los intervalos de tamaño de las partículas coloidales (que han sido diseñados para que coincidan con los requeridos para la absorción linfática) generalmente no son replicados *in vivo* debido a las diferentes condiciones del entorno y la alta variabilidad de las secreciones gastrointestinales.

Además, se sabe que la secreción de hormonas puede seguir un ritmo circadiano. Por ejemplo los niveles de cortisol son elevados a primera hora de la mañana y muy bajos alrededor de la medianoche. Los niveles de ACTH, y por consiguiente de cortisol, empiezan a ascender en torno a las 3 de la mañana y llegan a un máximo a las 7 de la mañana, disminuyendo gradualmente durante el día hasta un nadir a medianoche. Un ejemplo adicional de hormonas que siguen un patrón de liberación circadiano lo constituyen la TSH y la triyodotironina (T3). El aumento de la T3 se inicia después de las 20:00 horas, llega a un máximo después de las 24:00 horas, permanece elevado durante la noche hasta el momento de despertar y luego declina hasta un nadir en torno a las 15:00 horas. Otro ejemplo adicional es la testosterona. Se observa un ritmo diurno en la testosterona, que es máxima en las primeras horas de la mañana y mínima al atardecer. El ritmo nocturno de la testosterona está relacionado con el sueño profundo y los ciclos de sueño con movimiento ocular rápido (REM, por sus siglas en inglés)/no-REM. Los picos de testosterona coinciden con el inicio del sueño REM. En hombres jóvenes el aumento de testosterona relacionado con el sueño coincide con la aparición del primer episodio de sueño REM. Una comprensión mayor del patrón de producción de testosterona puede tener importancia clínica en la selección del régimen terapéutico adecuado y de la dosis correcta requerida para el reemplazo fisiológico a lo largo de las 24 horas para hombres que estén siguiendo el tratamiento de reemplazo con testosterona a largo plazo, y puede ayudar al desarrollo de la anticoncepción hormonal masculina. Dosis tanto suprafisiológicas como subfisiológicas en diferentes momentos pueden tener efectos adversos que reflejan la muy amplia distribución de receptores de andrógenos. Las dosis suprafisiológicas de testosterona se asocian con hematocrito elevado, niveles de HDL disminuidos y un aumento de la presión arterial media, mientras que una sustitución inadecuada produce anemia, osteoporosis y pérdida de libido. Además, se han relacionado los niveles de testosterona con la función cognitiva, específicamente la conciencia espacial, y el ritmo fisiológico correcto de la testosterona puede ser importante para una cognición óptima.

En los hombres de mediana edad la secreción nocturna de testosterona está disminuida en comparación con los hombres jóvenes sanos, lo que sugiere una alteración en el ritmo normal de liberación de testosterona con la edad [véase Luboshitzky *et al.*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 88(7): 3160-3166]. Sería deseable administrar hormonas esteroideas de acuerdo con un ritmo circadiano para proporcionar, en la terapia de reemplazo hormonal, un régimen de tratamiento que sea más cercano a la secreción fisiológica normal de la hormona.

Esta descripción se refiere a una formulación alternativa, basada en lípidos, para la administración de hormonas esteroideas, por ejemplo testosterona, a través del sistema linfático bucal y su uso en la administración circadiana de terapia hormonal.

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica adaptada para

administración oral de testosterona que comprende: testosterona, un vehículo basado en lípidos en donde dicho vehículo incluye aceite de ajonjolí y comprende además Lauroglycol™, etanol y alcohol bencílico que incrementan la solubilidad de testosterona en la composición.

En una realización preferida de la invención, la composición consiste esencialmente en:

- 5 2,5-7,5% peso/peso de testosterona;  
al menos 40% peso/peso de aceite de ajonjolí;  
al menos 30% peso/peso de Lauroglycol™;  
al menos 5% peso/peso de etanol; y  
al menos 15% peso/peso de alcohol bencílico.

- 10 En una realización preferida de la invención, dicha composición comprende al menos 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39% o 40% peso/peso de aceite de ajonjolí.

Preferiblemente, dicha composición comprende al menos 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% o 30% peso/peso de Lauroglycol™ [monolaurato de propilenglicol].

- 15 Las composiciones de la invención se administran en cantidades eficaces. Una "cantidad eficaz" es aquella cantidad de una composición que, sola o junto con dosis adicionales, produce la respuesta deseada. Por ejemplo, la tasa de producción de testosterona en varones es de aproximadamente 3 a 6 mg/día y en mujeres de 0,2 a 0,4 mg/día, y un tratamiento eficaz suministraría esta cantidad de testosterona al torrente sanguíneo con un ritmo circadiano, con niveles mayores de testosterona a primera hora de la mañana. Tales cantidades dependerán, por supuesto, de la afección particular que se esté tratando, de la gravedad de la afección, de los parámetros individuales del paciente,  
20 que incluyen la edad, condición física, talla y peso, de la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hubiese) y factores similares dentro del saber y experiencia del profesional sanitario. Estos factores son bien conocidos por los expertos ordinarios en la técnica y para ser abordados no se necesita más que la experimentación rutinaria. Se prefiere generalmente utilizar una dosis máxima de los componentes individuales o combinaciones de los mismos, es decir, la dosis más alta que sea segura de acuerdo con un criterio médico razonable. Los expertos ordinarios en la técnica entenderán, sin embargo, que un paciente pueda insistir en una dosis más baja o una dosis tolerable por razones médicas, razones psicológicas o de hecho por cualquier otra razón.

- En el caso del tratamiento del hipogonadismo, la respuesta deseada es la inhibición de la progresión de la enfermedad. Esto puede implicar sólo retardar temporalmente el avance de la enfermedad, aunque más preferiblemente implica detener de forma permanente el avance de la enfermedad. Preferiblemente, la terapia de reemplazo hormonal debe sustituir el nivel y ritmo normales de la hormona. En el caso de la testosterona, esto  
30 puede evaluarse midiendo los niveles de testosterona a lo largo de las 24 horas.

- Las composiciones farmacéuticas utilizadas en los métodos precedentes son preferiblemente no estériles y contienen una cantidad eficaz de una hormona esteroide para producir la respuesta deseada en una unidad de peso o volumen adecuada para la administración oral a un paciente. La respuesta puede medirse, por ejemplo,  
35 determinando la disminución de los síntomas de la enfermedad.

- Las dosis de la hormona testosterona administradas a un sujeto pueden elegirse en función de diferentes parámetros. Los factores en cuestión incluyen el periodo deseado de tratamiento. En caso de que la respuesta de un sujeto sea insuficiente con las dosis iniciales aplicadas, se pueden emplear dosis más altas (o dosis efectivamente mayores a través de una vía de administración diferente, más localizada) en la medida que lo permita la tolerancia del paciente.  
40

- Cuando se administran, las composiciones de lípidos son aplicadas en cantidades farmacéuticamente aceptables y en composiciones farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa tolerable fisiológica o toxicológicamente. Tales preparaciones pueden contener de rutina sales, agentes tamponantes, conservantes, vehículos compatibles y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Tales agentes pueden estar presentados o incluidos dentro de una forma farmacéutica en forma de cápsula de polímero adecuada, en donde la cápsula puede estar hecha de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HMPC) u otros derivados polímeros celulósicos. Para incrementar la solubilidad de la hormona esteroide en la composición de lípidos, los aditivos típicos incluyen etanol, alcohol bencílico, glicerol, propilenglicol, carbonato de propileno, éter monoetilico de dietilenglicol, Cremaphor, polisorbato (Tween 80) o sus combinaciones.  
45

- 50 En una realización preferida de la invención, dicha composición comprende al menos 1%, 2%, 3%, 4% o 5% peso/peso de etanol.

En una realización preferida de la invención, dicha composición comprende al menos 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% o 15% peso/peso de alcohol bencílico.

- 55 En una realización preferida de la invención, dicha composición consiste en: 5,46% peso/peso de testosterona, 5,3% peso/peso de etanol; 15,93% peso/peso de alcohol bencílico, 31,80% peso/peso de Lauroglycol™ y 41,51% peso/peso de aceite de ajonjolí.

En una realización preferida alternativa de la invención, dicha composición consiste en: 2,73% peso/peso de testosterona, 5,46% peso/peso de etanol; 16,39% peso/peso de alcohol bencílico, 32,72% peso/peso de Lauroglycol™ y 42,7% peso/peso de aceite de ajonjolí.

5 Las composiciones pueden combinarse, si se desea, con vehículos farmacéuticamente aceptables adicionales para preservar la testosterona y proteger el vehículo basado en lípidos. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria, significa una o varias cargas, diluyentes o sustancias encapsulantes, sólidas o líquidas, compatibles, que son adecuadas para la administración a un ser humano y compatibles con testosterona y el vehículo basado en lípidos. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" en este contexto denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el cual se combina el  
10 ingrediente activo para facilitar la aplicación o bien proteger al agente activo. Por ejemplo, estos vehículos incluyen, pero sin limitación, estabilizantes, conservantes, antioxidantes, plastificantes para proteger a los vehículos lipídicos (o a unidades de envasado externo de los mismos) frente a la degradación química y/o para preservar la estabilidad de la hormona esteroide. Tales materiales farmacéuticamente aceptables pueden incluir: hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), tocoferoles mixtos, fenoles aromáticos, lignanos, etc.

15 Los componentes de las composiciones farmacéuticas también pueden ser combinados con las moléculas de la presente invención, y entre sí, de manera que no haya ninguna interacción que perjudique sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de poner el agente activo en asociación con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las  
20 composiciones se preparan poniendo el compuesto activo en asociación uniforme e íntima con un vehículo líquido, un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y luego, en caso necesario, conformando el producto.

Las composiciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, comprimidos, pastillas, que cada una contienen una cantidad predeterminada del compuesto activo. Se puede encontrar la formulación de vehículos adecuados para la administración oral en Remington's Pharmaceutical  
25 Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de una composición de acuerdo con la invención en la terapia hormonal con testosterona.

30 Preferiblemente la terapia con testosterona es el tratamiento del hipogonadismo masculino, tanto primario como secundario.

Las afecciones asociadas con el hipogonadismo masculino incluyen el tratamiento de la fertilidad, falta de libido, osteoporosis, incremento del crecimiento muscular, anemia, resistencia a la insulina y depresión.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición de acuerdo con la invención para uso en terapia de reemplazo con testosterona en donde la composición es administrada en una cantidad eficaz según la secreción circadiana de testosterona para proporcionar reemplazo fisiológico de testosterona.  
35

Los niveles fisiológicos de testosterona muestran un claro ritmo circadiano con niveles bajos al atardecer y niveles que aumentan durante la noche y alcanzan un máximo en las primeras horas de la mañana. Además, los estrógenos también muestran un patrón circadiano de secreción específicamente al comienzo y en el curso de la pubertad. Por tanto, sería deseable proporcionar 17-beta-estradiol nativo para terapia de reemplazo hormonal (HRT, por sus siglas en inglés) oral y ello especialmente durante la pubertad como una terapia circadiana.  
40

En una realización preferida de la invención dicha composición se administra antes de dormir; preferiblemente entre las 20:00 y 24:00.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta memoria, las palabras "comprender" y "contener", y variaciones de los vocablos, por ejemplo "que comprende" y "comprende", significan "con inclusión de, pero sin limitación", y no se pretende que excluyan (y no excluyen) otros restos, aditivos, componentes, números enteros o pasos.  
45

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta memoria, el singular abarca el plural a menos que el contexto requiera otra cosa. En particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, se debe entender que la memoria contempla la pluralidad y la singularidad, a menos que el contexto requiera otra cosa.

50 Se entiende que las peculiaridades, números enteros, características, compuestos, restos químicos o grupos descritos junto con un aspecto particular, realización o ejemplo de la invención son aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en la presente memoria, salvo que sean incompatibles con el mismo.

Se describirá ahora una realización de la invención sólo a modo de ejemplo y haciendo referencia a las siguientes Figuras y Tablas:

la Figura 1 ilustra perfiles farmacocinéticos de la formulación lipídica B2 de testosterona y la formulación testigo de testosterona administradas en dosis de 40 mg a perros beagle hembra en estado alimentado;

la Figura 2 ilustra perfiles farmacocinéticos de la formulación lipídica B3 de testosterona y la formulación testigo de testosterona administradas en dosis de 40 mg a perros beagle hembra en estado alimentado;

- 5 la Figura 3 ilustra perfiles farmacocinéticos de la formulación lipídica B2 de testosterona administrada en dosis de 40 mg y 80 mg a perros beagle hembra en estado alimentado; y

la Figura 4 ilustra perfiles farmacocinéticos de la formulación lipídica B2 de testosterona administrada en dosis de 40 mg a perros beagle hembra en ayunas y en estado alimentado.

#### Materiales y métodos

- 10 La descripción se refiere a un sistema de lípidos para uso en la administración de testosterona que puede estar seleccionado de aceites comestibles naturales, fracciones destiladas específicas de los mismos o derivados modificados sintéticamente. Tales sistemas incluyen:

A Aceites comestibles derivados de fuentes vegetales o animales con triglicéridos que contienen ácidos grasos con (predominantemente) longitudes de cadena de más de 10 unidades de carbono, es decir, aceite de almendra, aceite de araquis, aceite de canola, aceite de hígado de bacalao, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, 15 aceite de linaza, aceite de semilla de uva, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de soja, aceite de girasol y aceite de nuez, véase la Tabla 1.

B Fracciones destiladas de triglicéridos de cadena de mediana a larga tales como triglicéridos de caprílico/cáprico (Miglyol<sup>®</sup> 810 y 812), triglicéridos de caprílico/cáprico/linoleico (Miglyol<sup>®</sup> 818), triglicéridos de caprílico/cáprico/mirístico/esteárico (Softisan<sup>®</sup> 378), triglicéridos de caprílico/cáprico/succínico (Miglyol<sup>®</sup> 829), 20 triglicéridos de caprílico/cáprico (y) estearalconio bentonita (y) carbonato de propileno (Miglyol<sup>®</sup> Gel T), triglicéridos de caprílico/cáprico (y) estearalconio hectorita (y) carbonato de propileno (Miglyol<sup>®</sup> Gel B), véase la Tabla 2.

C Fracciones destiladas de coco-glicéridos hidrogenados de cadena de media a larga - triglicéridos de ácidos grasos C10-C18 (Softisan<sup>®</sup> 100, 133, 134, 138, 142, 154), véase la Tabla 3.

25 D Fracciones destiladas de ácidos grasos individuales - triglicérido de ácido mirístico (Trimyrustin Dynasan 1140), triglicérido de ácido palmítico (Tripalmitin Dynasan 116) y triglicéridos de ácido esteárico (Triestearin Dynasan 118), véase la Tabla 4.

E Productos transesterificados de triglicérido de aceite vegetal natural o hidrogenado y un polialquilenpoliol - 30 aceite de hueso de albaricoque polioxietilado (Labrafil<sup>®</sup> M1944CS), aceite de maíz polioxietilado (Labrafil<sup>®</sup> M2125CS) y coco hidrogenado polietilado (Gelucire<sup>®</sup> 37/06), véase la Tabla 5.

F Mono- y/o di-ésteres de propilenglicol de ácidos grasos - monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol<sup>™</sup>), monomiristato de propilenglicol (Mipryl<sup>™</sup>), dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Capex<sup>™</sup> 200), dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Miglyol<sup>®</sup> 840) y dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Neobee<sup>®</sup> M-20), véase la Tabla 6.

#### Sistemas de formulación

- 35 Los sistemas de formulación que se detallan en la Tabla 1 muestran todos una significativa capacidad de solubilización para la testosterona (>50 mg/l<sup>1</sup>), que es al menos 100 veces mayor que la que se puede conseguir en medios acuosos (<0,3 mg/g<sup>1</sup>) y al menos 5 veces mayor que la que se puede conseguir en vehículos lipídicos de componente único solos (máx. <10 mg/g).

<sup>1</sup>N.B.: Para sistemas acuosos 1 g = 1 mL; para sistemas oleosos 1 g => 1 mL

- 40 Las Tablas 2 y 3 muestran formulaciones lipídicas para testosterona basadas en los sistemas de formulación B y D respectivamente (véase la Tabla 1) en donde la concentración global de testosterona se puede modificar a fin de satisfacer los requisitos terapéuticos y para optimizar la estabilidad de dispersión de la formulación a lo largo del tracto gastrointestinal.

#### Preparación de formulaciones lipídicas para testosterona

- 45 Los sistemas de formulación detallados en las Tablas 1-3 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos a continuación:

a. Los excipientes líquidos, en la relación en peso especificada para cada una de las formulaciones, se mezclaron en un recipiente adecuado para formar un vehículo homogéneo

- 50 b. Se añadió al vehículo homogéneo testosterona, en la cantidad especificada, con agitación continua y aplicación de calor suave según proceda, para asegurar la disolución completa

c. Se envasaron alícuotas de la disolución de testosterona en cápsulas de tamaño apropiado (tamaño nominal de cápsula 00) para proporcionar el contenido de dosis apropiado

d. Se selló la tapa de la cápsula al cuerpo de la cápsula con una disolución de gelatina de viscosidad apropiada para producir un cierre estanco (sin fugas)

#### 5 Estabilidad de dispersión en el entorno gastrointestinal

Se evaluó la estabilidad de dispersión de formulaciones lipídicas de testosterona descritas en las Tablas 2-4 en condiciones gástricas (pH1) e intestinales (pH6,8) simuladas. Las muestras fueron evaluadas colocando la formulación de testosterona (envasada en cápsula de gelatina) en 250 ml de medio mantenido a 37°C en un baño de disolución Caleva. Se aplicó agitación suave usando el aparato de paletas a 50 rpm. La dispersabilidad se determinó visualmente observando la precipitación y el tiempo durante el cual las formulaciones permanecieron en disolución. Los sistemas de disolución se controlaron a los 15, 30 y 60 minutos, y si se había producido cualquier precipitación se detuvo la continuación del ensayo. En caso de no observar cambio se continuó el ensayo y se controló cada hora hasta las 7 horas, y se dejó durante la noche durante 24 horas.

#### Estudio de estabilidad

Se evaluó la estabilidad física de formulaciones lipídicas de testosterona descritas en las Tablas 2-3 a temperatura ambiente (20-25°C) y bajo condiciones aceleradas de temperatura (50°C) durante un período de 2 semanas. Se llenaron formulaciones lipídicas de testosterona en cápsulas de gelatina de tamaño 00 y se pusieron en estabilidad en cada una de las condiciones de almacenamiento especificadas. Las cápsulas se guardaron en posición vertical (y horizontal) en viales de vidrio. Todas las muestras se controlaron diariamente durante un período de dos semanas observando cambios de color, precipitación, separación y fuga (de las cápsulas).

#### Estudio *in vivo*

Se evaluó el comportamiento de absorción de las formulaciones lipídicas B2 y B3 en perros beagle hembra en 6 fases con un período de depuración de al menos 6 días entre las administraciones. Todas las formulaciones fueron administradas a los animales en estado alimentado y una formulación (B2) también fue administrada en estado de ayuno. Se incluyó como control una formulación testigo que comprendía una suspensión de testosterona en aceite de ajonjolí. Los detalles de los artículos de prueba y la secuencia de administración se muestran en la Tabla 4.

Se administraron cada una de las formulaciones de prueba a un grupo de 4 perros beagle de aproximadamente 1-2 años de edad, con un peso de aproximadamente 6-10 kg. Durante los períodos de espera y estudio previos al ensayo, los animales fueron alojados en jaulas apropiadas para la especie. La temperatura y la humedad relativa se controlaron durante los períodos de aclimatación y de estudio.

Se puso a disposición de cada perro una ración diaria de 400 g de una dieta estándar de laboratorio de formulación conocida (dieta global Harlan Teklad, código 2021). Para los experimentos en estado alimentado (en inglés FED) se proporcionó a los perros una comida 30 minutos antes de la administración, y para el experimento en ayunas (en inglés FASTED) se mantuvo en ayunas a los perros durante una noche y se les proporcionó comida 2 horas después de la administración.

Se tomaron muestras de sangre hasta 24 horas después de la administración en 4 perros hembra después de la administración oral (6 fases). Se extrajeron muestras de sangre (de aproximadamente 0,5 mL) de la vena yugular a tubos marcados de manera única con gel activador de coagulación (BD Vacutainer® de parte superior dorada), con el siguiente horario previsto: antes de la administración, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 10, 12 y 24 horas después de la administración.

El análisis de testosterona en las muestras de sangre se realizó utilizando extracción en fase sólida convencional (precipitación en metanol) y análisis mediante separación por cromatografía de líquidos y detección por espectrometría de masas. Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron mediante análisis no compartimental por medio del programa Kenetica 5.0 (Thermo Fisher).

#### 45 Ejemplos

En la Tabla 5 se ofrece un resumen del conjunto de datos clave del comportamiento *in vitro* de las formulaciones. Todos los sistemas de no-formulación mostraron una rápida disolución de la cápsula de gelatina para liberar el contenido en el entorno gástrico. Después de la liberación de la disolución de testosterona, todas las formulaciones mostraron un perfil de estabilidad de dispersión dependiente de la concentración de carga. A una concentración de carga de testosterona muy elevada (formulaciones B1, >10 mg/g) la estabilidad se mantuvo hasta 10 minutos antes de que se apreciase una fina (y limitada) precipitación. A concentraciones más bajas, los sistemas de formulación (B2, B3 y B4) fueron estables hasta y más allá de 1 hora, suficiente para que se produzca la absorción desde el tracto gastrointestinal.

Se encontró que todas las formulaciones ensayadas eran físicamente estables en condiciones de ensayo ambientes

y aceleradas durante un período de ensayo de 2 semanas. No se observó precipitación, cambio de color ni fuga en la cápsula.

5 En las Figuras 1-4 se muestran los perfiles farmacocinéticos para formulaciones lipídicas representativas de testosterona en perros beagle hembra. Se ha dibujado el perfil de cada formulación lipídica frente a una formulación  
10 testigo que contiene suspensión de testosterona en aceite de ajonjolí. Las Figuras 1 y 2 muestran los perfiles farmacocinéticos para las formulaciones lipídicas frente a la formulación testigo, todas administradas en estado alimentado. El grado global de absorción, caracterizado por la concentración sérica máxima de testosterona (Cmax) y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), fue significativamente mayor (11-77%) para las formulaciones lipídicas (B2 y B3) que para la formulación testigo a una dosis equivalente. Además, la Figura 3 muestra que al  
15 aumentar la dosis total administrada desde 40 mg a 80 mg, el nivel de exposición (reflejado por el AUC) aumenta de manera desproporcionada con la dosis hasta más del triple (Tabla 6). La Figura 4 muestra que la administración de la formulación de B2 a los animales en estado en ayunas dio como resultado una reducción en el AUC de sólo aproximadamente el 30%, que es significativamente menor que la observada para formulaciones orales de testosterona relacionadas, en donde la disminución de la biodisponibilidad en el estado en ayunas puede ser mayor de 20 veces<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Schnabel *et al.*, The effect of food composition on serum testosterone levels after oral administration of Andriol® Testocaps®, Clin Endocrinol, 1 de abril de 2007; 66(4): 579-585.

### Resumen

20 Se describen composiciones farmacéuticas basadas en lípidos que comprenden testosterona adaptadas para administración oral y opcionalmente administración de acuerdo con un ritmo circadiano.



**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica adaptada para administración oral de testosterona que comprende: testosterona, un vehículo basado en lípidos en donde dicho vehículo incluye aceite de ajonjolí y comprende además monolaurato de propilenglicol, etanol y alcohol bencílico que incrementan la solubilidad de testosterona en la composición.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1 en donde dicha composición consiste esencialmente en:
- 2,5-7,5% peso/peso de testosterona;  
al menos 40% peso/peso de aceite de ajonjolí;  
al menos 30% peso/peso de monolaurato de propilenglicol;  
al menos 5% peso/peso de etanol; y  
10 al menos 15% peso/peso de alcohol bencílico.
3. La composición según la reivindicación 2 que consiste en: 5,46% peso/peso de testosterona, 5,3% peso/peso de etanol; 15,93% peso/peso de alcohol bencílico, 31,80% peso/peso de monolaurato de propilenglicol y 41,51% peso/peso de aceite de ajonjolí.
- 15 4. La composición según la reivindicación 2 que consiste en: 2,73% peso/peso de testosterona, 5,46% peso/peso de etanol; 16,39% peso/peso de alcohol bencílico, 32,72% peso/peso de monolaurato de propilenglicol y 42,7% peso/peso de aceite de ajonjolí.
5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para uso en terapia de reemplazo con testosterona.
6. La composición según la reivindicación 5 en donde la terapia con testosterona es el tratamiento de hipogonadismo masculino.
- 20 7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para uso en terapia de reemplazo con testosterona en donde la composición es administrada en una cantidad eficaz a un sujeto de acuerdo con la secreción circadiana de testosterona para proporcionar reemplazo fisiológico de testosterona.
8. La composición según la reivindicación 7 en donde dicha composición es administrada preferiblemente entre las 20:00 y 24:00.

25

Tabla 1

<b>Excipiente</b>	<b>Porcentaje en la formulación % (peso/peso)</b>						
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>G</b>
<i>Testosterona</i>	10,93	10,91	4,62	4,60	5,72	5,79	24,97
<i>Etanol</i>	5,00	5,00	15,05	15,01	4,92	4,98	-
<i>Transcutol</i>	-	-	5,04	5,03	4,97	5,03	-
<i>Alcohol bencílico</i>	15,03	15,01	-	-	9,88	9,99	-
<i>Lauroglycol™</i>	30,00	29,96	30,10	30,01	29,53	29,88	-
<i>Aceite de maíz</i>	39,04	-	45,19	-	45,00	-	-
<i>Aceite de ajonjolí</i>	-	39,12	-	45,36	-	44,34	-
<i>Gelucire® 44/14</i>	-	-	-	-	-	-	75,03
<i>Dosis típica de testosterona en cápsula de tamaño 00 (mg)</i>	80 mg	80 mg	35 mg	35 mg	40 mg	40 mg	20 mg

Tabla 2

<b>Excipiente</b>	<b>Proveedor</b>	<b>Porcentaje en el sistema (peso/peso)</b>			
		<b>B1 (80 mg de testosterona)</b>	<b>B2 (40 mg de testosterona)</b>	<b>B3 (20 mg de testosterona)</b>	<b>B4 (10 mg de testosterona)</b>
<i>Testosterona</i>	Fagron UK Ltd.	<b>10,91</b>	<b>5,46</b>	<b>2,73</b>	<b>1,37</b>
<i>Etanol</i>	Fisher Scientific	5,00	5,30	5,46	5,54
<i>Alcohol bencílico</i>	Fisher Scientific	15,01	15,93	16,39	16,62
<i>Lauroglycol™</i>	Gattefosse	29,96	31,80	32,72	33,16
<i>Aceite de ajonjolí</i>	Statfold oils Ltd.	39,12	41,51	42,70	43,31
<b>Total</b>		100,00	100,00	100,00	100,00
<i>Dosis típica de testosterona en cápsula de tamaño 00</i>		80,00 mg	40,00 mg	20,00 mg	10,00 mg

Tabla 3

<i>Excipiente</i>		<i>Porcentaje en el sistema (peso/peso)</i>		
		<i>D1 (34 mg de testosterona)</i>	<i>D2 (17 mg de testosterona)</i>	<i>D3 (8,5 mg de testosterona)</i>
<i>Testosterona</i>	Fagron UK Ltd.	<b>4,60</b>	<b>2,30</b>	<b>1,15</b>
<i>Etanol</i>	Fisher Scientific	15,01	15,37	15,55
<i>Transcutol®</i>	Gattefosse	5,03	5,15	5,21
<i>Lauroglycol®</i>	Gattefosse	30,00	30,73	31,09
<i>Aceite de ajonjolí</i>	Statfold oils Ltd.	45,36	46,45	47,00
<i>Total</i>		100,00	100,00	100,00
<i>Dosis típica de testosterona en cápsula de tamaño 00</i>		34,00 mg	17,00 mg	8,50 mg

Tabla 4

<i>Ocasión de administración de dosis oral</i>	<i>Identificación de la formulación</i>	<i>Dosis/cápsula</i>	<i>Nº de cápsulas por perro</i>	<i>Dosis global de testosterona</i>	<i>Estado en ayunas o alimentado</i>
1	B2	40 mg	1	40 mg	en ayunas
2	B2	40 mg	1	40 mg	alimentado
3	B2	40 mg	2	80 mg	alimentado
4	B3	20 mg	2	40 mg	alimentado
6	Testigo	40 mg	1	40 mg	alimentado

**Tabla 5**

Sumario de los datos de estabilidad de dispersión para formulaciones lipídicas de testosterona

<b>Formulación</b>	<b>Porcentaje en el sistema (peso/peso)</b>		
	<b>Estabilidad de dispersión en entorno gástrico</b>	<b>Estabilidad de dispersión en entorno intestinal</b>	<b>Estabilidad física al cabo de 2 semanas a temp. ambiente y 50°C</b>
<i>B1</i>	La cápsula se disuelve en el plazo de 1 minuto. Disolución estable hasta 10 minutos.	Estable hasta 10 minutos	No hay precipitación, cambio de color ni fuga
<i>B2</i>	La cápsula se disuelve en el plazo de 1 minuto. Disolución estable hasta 1 hora.	Estable hasta 1 hora	No hay precipitación, cambio de color ni fuga
<i>B3</i>	La cápsula se disuelve en el plazo de 1 minuto. Disolución estable más allá de 1 hora.	Estable más allá de 1 hora	No hay precipitación, cambio de color ni fuga
<i>D1</i>	La cápsula se disuelve en el plazo de 1 minuto. Disolución estable hasta 10 minutos.	Estable hasta 30 minutos	No hay precipitación, cambio de color ni fuga
<i>D2</i>	La cápsula se disuelve en el plazo de 1 minuto. Disolución estable hasta 1 hora.	Estable hasta 30 minutos	No hay precipitación, cambio de color ni fuga
<i>D3</i>	La cápsula se disuelve en el plazo de 1 minuto. Disolución estable hasta 1 hora.	Estable hasta 1 hora	No hay precipitación, cambio de color ni fuga

**Tabla 6:** Sumario de parámetros farmacocinéticos para las formulaciones lipídicas de testosterona en perros beagle hembra analizados mediante Kenetica 5.0 (Thermo Fisher)

<b>Formulación</b>	<b>Parámetros farmacocinéticos</b>		
	<b>Concentración sérica máxima de testosterona (Cmax) - ng/ml</b>	<b>Tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima de testosterona (Tmax) - h</b>	<b>Área bajo la curva (AUC) - ng/ml.h</b>
<i>B2 - 40 mg en estado de ayuno</i>	<b>8,3</b>	<b>0,5</b>	<b>15,7</b>
<i>B2 - 40 mg en estado alimentado</i>	<b>11,5</b>	<b>0,5</b>	<b>26,4</b>
<i>B2 - 80 mg en estado alimentado</i>	<b>18,8</b>	<b>1,0</b>	<b>64,1</b>
<i>B3 - 40 mg en estado alimentado</i>	<b>10</b>	<b>0,5</b>	<b>44,4</b>
<i>Testigo - 40 mg de testosterona en suspensión en aceite de ajonjolí</i>	<b>8,5</b>	<b>1,0</b>	<b>23,7</b>

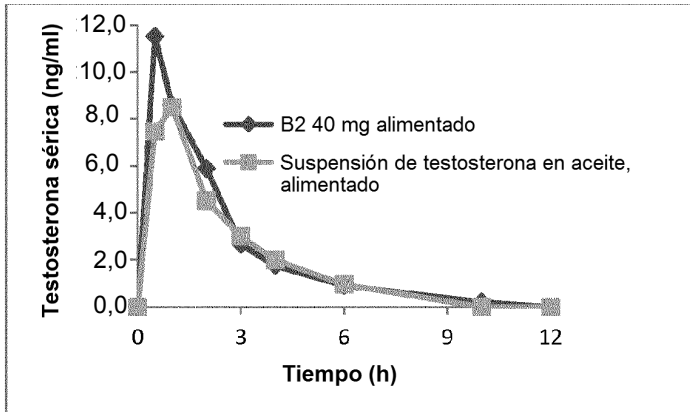


Figura 1

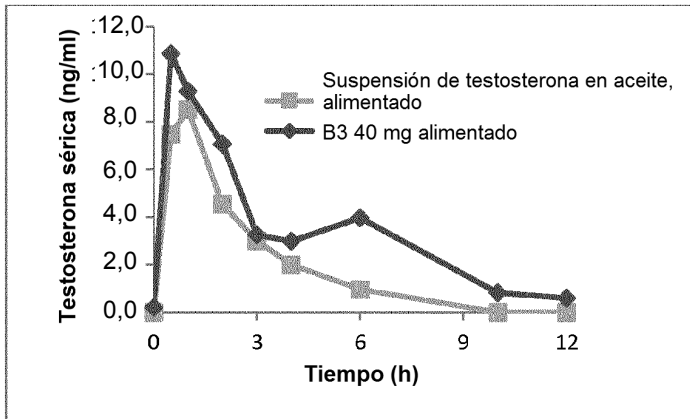


Figura 2

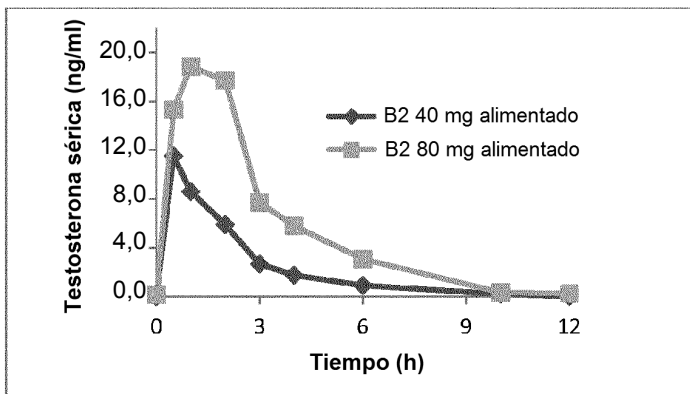


Figura 3



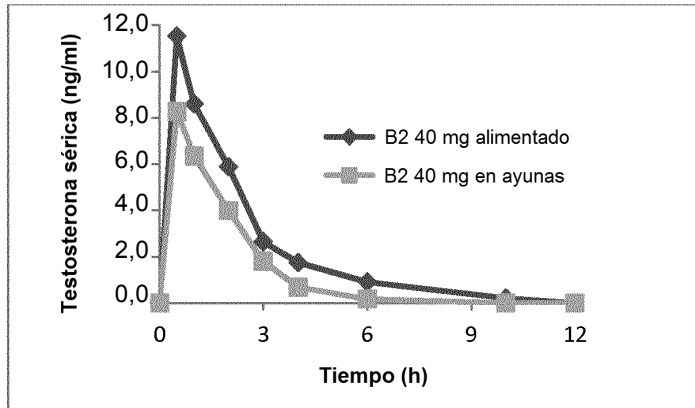


Figura 4