

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 520**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/568 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2010 E 10714521 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2558073**

54 Título: **Formulaciones orales de éster de testosterona y métodos para tratar la deficiencia de testosterona con las mismas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2014

73 Titular/es:

CLARUS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
555 Skokie Boulevard, Suite 340
Northbrook, IL 60062, US

72 Inventor/es:

DUDLEY, ROBERT E. y
CONSTANTINIDES, PANAYIOTIS P.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 525 520 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

Formulaciones orales de éster de testosterona y métodos para tratar la deficiencia de testosterona con las mismas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a formulaciones orales de ésteres de testosterona para el tratamiento de la deficiencia de testosterona. De forma más particular, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden undecanoato de testosterona (UT) con absorción y farmacocinética reforzadas y ampliadas.

Antecedentes de la invención

10 La testosterona (T) es una hormona androgénica primaria, producida en las células intersticiales de los testículos, y es responsable del crecimiento, desarrollo y mantenimiento normales de los órganos sexuales masculinos y de las características sexuales secundarias (por ejemplo, voz más grave, desarrollo muscular, vello facial, etc.). Durante toda la vida adulta, la testosterona es necesaria para el correcto funcionamiento de los testículos y sus estructuras accesorias, la próstata y vesículas seminales; para la sensación de bienestar; y para el mantenimiento de la libido y la potencia de erección.

15 La deficiencia de testosterona – secreción insuficiente de T, que se distingue por concentraciones bajas de T en suero – puede provocar trastornos clínicos (por ejemplo, hipogonadismo) en el varón. Los síntomas asociados con el hipogonadismo masculino incluyen impotencia y disminución del deseo sexual, cansancio y pérdida de energía, depresión del estado de ánimo, regresión de las características sexuales secundarias, reducción de la masa muscular e incremento de la masa de grasa. Adicionalmente, el hipogonadismo en el varón es un factor de riesgo para la osteoporosis, síndrome metabólico, diabetes tipo II y enfermedades cardiovasculares.

20 Para el tratamiento del hipogonadismo masculino hay disponibles en el comercio diversas terapias de sustitución de testosterona. Las preparaciones farmacéuticas incluyen tanto testosterona como derivados de la testosterona en forma de inyecciones intramusculares, implantes, comprimidos orales de T alquilada (por ejemplo, metiltestosterona), geles tópicos o parches tópicos. Sin embargo, ninguna de las terapias actuales de T es capaz de ofrecer de manera adecuada un método sencillo y clínicamente eficaz para suministrar T. Por ejemplo, las inyecciones intramusculares son dolorosas y se asocian con fluctuaciones importantes de los niveles en suero de T entre dosis; los parches de T se asocian por lo general con niveles de T situados dentro de intervalos normales bajos (es decir, clínicamente ineficaces) y a menudo causan una irritación importante de la piel; y los geles de T se han asociado con la transferencia peligrosa de T desde el usuario a mujeres y niños. Asimismo, la única terapia oral de T “aprobada”, la metiltestosterona, se asocia con una incidencia importante de toxicidad hepática. Por lo tanto, con el tiempo los métodos actuales de tratamiento de la deficiencia de testosterona muestran una baja adherencia y, por lo tanto, son un tratamiento insatisfactorio en el varón con baja T.

35 La testosterona y sus ésteres tienen baja biodisponibilidad, debido a un extenso metabolismo de primer paso intestinal y hepático, causado por la incapacidad del organismo para liberar testosterona a partir del profármaco de testosterona correspondiente. Por ejemplo, la testosterona y ésteres de testosterona con cadenas laterales con una longitud menor de 10 carbonos se absorben principalmente a través de la circulación portal, con el resultado de un metabolismo de primer paso sustancial, cuando no completo. Los ésteres de ácidos grasos de cadenas largas de carbono (es decir, 14 o más carbonos) pueden ser absorbidos por el sistema linfático intestinal, pero cuanto más larga es la cadena del ácido graso, más lenta es la velocidad y menor el grado de hidrólisis del éster por parte de las esterasas para liberar testosterona, lo que determina una escasa actividad farmacológica (es decir, clínicamente ineficaz).

45 Aparte de la selección de un éster de testosterona, la formulación de ésteres de testosterona supone desafíos únicos. El entorno gastrointestinal es de naturaleza decididamente acuosa, lo que requiere la solubilización de los medicamentos para su absorción. Sin embargo, la testosterona y, en especial, sus ésteres son extremadamente insolubles en agua y medios acuosos e, incluso si la T o el éster de T están inicialmente solubilizados en la formulación, la formulación debe ser capaz de mantener el medicamento en forma soluble o dispersa sin que se produzca precipitación o, de lo contrario, salir de su estado de solución *in vivo* (aunque esta propiedad se puede analizar *in vitro*, por ejemplo mezclando el contenido de una formulación en fluido intestinal simulado). Además, una formulación oral de T debe liberar eficazmente T o éster de T según un perfil de liberación deseado. En consecuencia, una formulación efectiva de T o éster de T debe mantener el equilibrio entre buena solubilidad, óptima liberación y la satisfacción de un perfil de concentración en el plasma o suero determinado.

50 Por estas causas, entre otras, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos no ha aprobado hasta la fecha ninguna formulación oral de testosterona o éster de testosterona. De hecho, el único producto oral de testosterona aprobado hasta nuestros días por la FDA es la metiltestosterona (en la cual un grupo metilo unido covalentemente a un “núcleo” de testosterona en la posición C-17 inhibe el metabolismo hepático; obsérvese, igualmente, que la metiltestosterona no es un profármaco de testosterona), y esta aprobación se produjo hace varias décadas. Desgraciadamente, el uso de metiltestosterona se ha asociado con una incidencia significativa

de toxicidad hepática y raramente se prescribe para el tratamiento de varones con baja concentración de testosterona.

5 Tal como se ha señalado anteriormente, los ésteres de ácidos grasos de testosterona ofrecen una forma adicional de suministro potencial de testosterona al organismo (es decir, como un "profármaco"). Una vez absorbida, la testosterona se puede liberar de su éster por la acción de esterasas tisulares y plasmáticas inespecíficas. Adicionalmente, aumentando la hidrofobicidad relativa del resto de testosterona y la lipofilicidad de la molécula resultante, como se determina por el valor de su coeficiente de reparto n-octanol/agua (log P), estos profármacos se pueden absorber, al menos de manera parcial, por medio del sistema linfático intestinal, reduciendo de este modo el metabolismo de primer paso hepático. En general, los compuestos lipófilos que tienen un valor de log P de al menos 10 5 y una solubilidad en aceite de al menos 50 mg/mL se transportan principalmente a través del sistema linfático.

15 A pesar de sus expectativas, no se han formulado profármacos de testosterona, incluidos ésteres de testosterona, capaces de lograr niveles eficaces y sostenidos de testosterona en concentraciones fisiológicamente de eugonadismo (es decir, una concentración media en suero de T comprendida en el intervalo de aproximadamente 300 a 1.100 ng/dL). De hecho, la FDA debe aprobar todavía una preparación farmacéutica de administración oral de un profármaco de testosterona, incluidos ésteres de testosterona.

Por consiguiente, persiste la necesidad de una formulación oral de un éster de testosterona que proporcione niveles óptimos de testosterona en suero y que sea clínicamente eficaz para tratar varones con hipogonadismo (es decir, con una concentración en suero de $T \leq 300$ ng/dL) durante un periodo de tiempo prolongado.

Compendio de la invención

20 En una realización de la presente invención, se ofrece una composición farmacéutica oral que comprende undecanoato de testosterona solubilizado en un vehículo que comprende al menos un tensioactivo lipófilo y al menos un tensioactivo hidrófilo, en una proporción de tensioactivo lipófilo total a tensioactivo hidrófilo total (p/p) dentro del intervalo de aproximadamente 6:1 a 3,5:1, en donde dicha composición, tras la administración oral una o dos veces al día, proporciona una concentración media de testosterona en suero en estado constante dentro del intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.100 ng/dL. La composición farmacéutica proporciona una C_{max} que, cuando se administra con una comida, no es mayor que 2.500 ng/dL, preferiblemente no es mayor que 1.800 ng/dL y, de forma muy especialmente preferida, no es mayor que 1.500 ng/dL.

30 Según una realización preferida, el al menos un tensioactivo hidrófilo comprende Cremophor RH 40 (trihidroxiestearato de polioxietilenglicerol); el al menos un tensioactivo lipófilo comprende ácido oleico. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender 18 a 22% en peso de undecanoato de testosterona solubilizado y, además, pueden estar sustancialmente libres de alcoholes monohídricos tales como etanol.

35 En otra realización de la invención, se ofrece una forma de dosificación de undecanoato de testosterona que comprende undecanoato de testosterona solubilizado en un vehículo que comprende al menos un tensioactivo lipófilo y al menos un tensioactivo hidrófilo, en donde dicha forma de dosificación, cuando se administra por vía oral una o dos veces al día a un sujeto afecto de hipogonadismo o sus síntomas, proporciona una concentración media de testosterona en suero, en estado constante, comprendida en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.100 ng/dL, evitando al mismo tiempo que se alcance un valor de C_{max} mayor que 2.500 ng/dL, más preferiblemente evitando que se alcance una C_{max} mayor que 1.800 ng/dL y, de forma especialmente preferida, evitando que se alcance una C_{max} mayor que 1.500 ng/dL.

45 En todavía otra realización de la presente invención, se ofrece una composición farmacéutica que comprende undecanoato de testosterona solubilizado en un vehículo que comprende al menos un tensioactivo lipófilo y al menos un tensioactivo hidrófilo, en donde dicha composición, tras la administración oral junto con una comida con un contenido de grasa en el intervalo de 20% en peso como mínimo hasta 50% en peso como máximo, proporciona una concentración media en suero de testosterona que es estadísticamente insignificante con respecto a la observada tras la administración con una comida con un contenido de grasa de aproximadamente 30% en peso.

50 En todavía otra realización de la invención, se ofrece una composición farmacéutica que comprende undecanoato de testosterona solubilizado en un vehículo que comprende al menos un tensioactivo lipófilo y al menos un tensioactivo hidrófilo, en una proporción de tensioactivo lipófilo total a tensioactivo hidrófilo total (p/p) dentro del intervalo de aproximadamente 6:1 a 3,5:1, en donde dicha composición, administrada por vía oral una o dos veces al día, proporciona una semivida en fase rápida de testosterona en suero de aproximadamente 5 horas y una semivida terminal de testosterona en suero de aproximadamente 29 horas.

55 En todavía otra realización de la invención, se ofrece una composición farmacéutica que comprende undecanoato de testosterona solubilizado en un vehículo que comprende al menos un tensioactivo lipófilo y al menos un tensioactivo hidrófilo, en una proporción de tensioactivo lipófilo total a tensioactivo hidrófilo total (p/p) dentro del intervalo de aproximadamente 6:1 a 3,5:1, en donde dicha composición, administrada por vía oral una o dos veces al día a un sujeto afecto de deficiencia de testosterona o sus síntomas, proporciona una concentración media de testosterona en suero en el día 30, con un régimen de tratamiento diario, que es sustancialmente igual a la observada el día 7.

Según la invención, la concentración media de testosterona en suero obtenida el día 30 de un régimen de tratamiento diario puede ser también sustancialmente igual a la observada el día 60.

5 En otra realización de la invención, se propone un método para tratar la deficiencia de testosterona o sus síntomas, que comprende administrar por vía oral a un sujeto que sufre deficiencia de testosterona o sus síntomas una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende undecanoato de testosterona solubilizado en un vehículo que comprende al menos un tensioactivo lipófilo y al menos un tensioactivo hidrófilo, en una proporción de tensioactivo lipófilo total a tensioactivo hidrófilo total (p/p) dentro del intervalo de aproximadamente 6:1 a 3,5:1, para dar una concentración media de testosterona en suero, en estado constante, dentro del intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.100 ng/dL. La composición se puede administrar una o dos veces al día y puede dar origen a un valor de C_{max} comprendido en el intervalo de aproximadamente 900 a 1.100 ng/dL.

10 De acuerdo con el método, la composición se puede administrar con una comida que contenga al menos 20% en peso de grasa. El método puede dar lugar a una variación farmacocinética sustancialmente no diurna de la testosterona, con un valor medio de T_{max} en suero dentro del intervalo de aproximadamente 3 a 7 horas después de la administración oral, y con la administración repetida se observa un descenso sustancialmente no significativo de la respuesta de testosterona en suero en estado constante.

15 En una realización preferida de la presente invención, se ofrece una composición farmacéutica que comprende:

- a) 15 a 25% en peso de un undecanoato de testosterona solubilizado;
- b) 12 a 18% en peso de al menos un tensioactivo hidrófilo;
- c) 50 a 65% en peso de al menos un tensioactivo lipófilo;
- 20 d) 10 a 15% en peso de una mezcla de aceite de borraja y aceite de menta piperita,

en donde esta composición puede estar libre de alcoholes monohídricos en general, en concreto, etanol, y tras la administración oral a un sujeto que la necesita, da lugar a una semivida de testosterona en suero ($T_{1/2}$) dentro del intervalo de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 18 horas. Cremophor RH 40 es un tensioactivo hidrófilo preferido y un tensioactivo lipófilo preferido es ácido oleico. Tanto el aceite de borraja como el aceite de menta piperita se consideran tensioactivos lipófilos.

25 En una realización especialmente preferida, la composición comprende:

- a) 18 a 22% en peso de un undecanoato de testosterona solubilizado;
- b) 15 a 17% en peso de al menos un tensioactivo hidrófilo;
- c) 50 a 55% en peso de al menos un tensioactivo lipófilo; y
- 30 d) 10 a 15% en peso de una mezcla de aceite de borraja y aceite de menta piperita.

La proporción de aceite de borraja a aceite de menta piperita puede estar en el intervalo de 8:1 a 3:1, preferiblemente de 6:1 a 5:1; de forma especialmente preferida, de 5:1 a 4:1. Además de Cremophor RH 40, Solutol HS-15, Tween 80 y TGPS son tensioactivos hidrófilos preferidos; y, además del ácido oleico, el monooleato de glicerol, el laurato de propilenglicol y Capmul MCM son tensioactivos lipófilos preferidos. Igualmente, se contemplan combinaciones de dos o múltiples tensioactivos lipófilos y dos o múltiples tensioactivos hidrófilos.

35 En otra realización de la presente invención, se ofrece un método para tratar la deficiencia de testosterona, en donde el método comprende administrar por vía oral a un sujeto con hipogonadismo una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende:

- a) 15 a 25% en peso de un undecanoato de testosterona solubilizado;
- 40 b) 12 a 18% en peso de uno o múltiples tensioactivos hidrófilos;
- c) 50 a 65% en peso de uno o múltiples tensioactivos lipófilos;
- d) 10 a 15% en peso de una mezcla de aceite de borraja y aceite de menta piperita,

y libre de etanol, cuya administración oral una o dos veces al día da lugar a una concentración promedio (o media) de testosterona en suero, en estado constante, C_{ave} , dentro del intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.100 ng/dL en el sujeto. Opcionalmente, la composición se puede administrar con una comida cuyo contenido de grasa está en el intervalo de aproximadamente 15% en peso y aproximadamente 25% en peso. De acuerdo con el método, en el sujeto pueden alcanzarse uno cualquiera o todos los parámetros farmacocinéticos siguientes:

- a) C_{max} de testosterona en suero comprendida entre 900 y 1.100 ng/dL en el sujeto;

- b) sustancialmente, ausencia de variación farmacocinética diurna de testosterona;
- c) T_{max} en suero entre 3 y 7 horas después de administrar la composición; y
- d) no se observa un descenso sustancial de la respuesta de testosterona en suero en estado constante tras la administración repetida.

5 A este respecto, antes de explicar de forma detallada al menos una realización de la invención, se debe entender que la aplicación de la invención no está limitada a los detalles de construcción y a la disposición de los componentes que se exponen en la siguiente descripción o que se ilustran en los dibujos. La invención puede adoptar realizaciones adicionales a las descritas y se puede llevar a la práctica y a cabo de formas diferentes. Igualmente, se debe entender que la redacción y terminología usadas tanto en este documento como en el resumen se utilizan con el propósito de descripción y no se deben considerar como limitantes.

10 Como tales, los expertos en la materia apreciarán que el concepto sobre el que se basa esta descripción se puede usar con facilidad como base para el diseño de otros restos, métodos y sistemas para llevar a cabo los diversos objetivos de la presente invención. Por ejemplo, algunas realizaciones de la invención pueden combinar el UT con otros medicamentos activos, incluidas otras hormonas, en un sistema de administración oral que previene o alivia en parte los síntomas asociados con la deficiencia de testosterona. Por lo tanto, es importante que en las reivindicaciones se consideren incluidas tales construcciones equivalentes, que no se desvíen del alcance y espíritu de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

20 Figura 1 ofrece los niveles de T en suero durante un periodo de 24 horas de administración oral, una o dos veces al día, de una formulación de UT según la invención.

Figura 2 muestra la respuesta en el tiempo de T en suero en varones con hipogonadismo tras la administración de una formulación según la invención, comparada con una formulación oral convencional de UT, que comprende UT en ácido oleico (Restandol).

25 Figura 3 ofrece los valores de T_{max} de los niveles de T en suero en sujetos que han consumido comidas con diversos contenidos de grasa (como porcentaje en peso) antes de la administración oral de una formulación de UT según la invención.

Figura 4 ofrece los valores de C_{max} de los niveles de T en suero en sujetos que han consumido comidas con diversos contenidos de grasa (como porcentaje en peso) antes de la administración oral de una formulación de UT según la invención.

30 Figura 5 muestra los valores del área bajo la curva (AUC) de los niveles de T en suero en sujetos que han consumido comidas con diversos contenidos de grasa (como porcentaje en peso) antes de la administración oral de una formulación de UT según la invención.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención ofrece una composición farmacéutica oral que comprende UT que, cuando se administra no más de dos veces al día a varones con hipogonadismo, produce en dichos varones niveles (concentraciones) medios de testosterona en suero, en estado constante, que se encuentran dentro del intervalo "normal" o de eugonadismo deseado (es decir, aproximadamente 300 a 1.100 ng/dL), evitando al mismo tiempo los valores elevados de C_{max} que la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. considera indeseables, si no inaceptables. Por ejemplo, las directrices de aprobación de la FDA establecen que menos de 85% de los sujetos tratados pueden tener un valor de C_{max} de 1.500 ng/dL o mayor, y que ninguno de ellos puede tener un valor de C_{max} que exceda de 2.500 ng/dL. Menos de 5% de los sujetos tratados pueden tener un valor de C_{max} comprendido en el intervalo de 1.800 a 2.500 ng/dL. Adicionalmente, las formulaciones de la invención están diseñadas para ser sistemas auto-emulsionantes de suministro de medicamentos (SEDDS, por sus siglas en inglés), de manera que en el tracto gastrointestinal se forme una emulsión (o dispersión) que contiene UT tras mezclarse con los fluidos intestinales.

45 En una realización de la presente invención, usando la formulación de la invención se puede administrar por vía oral testosterona y/o ésteres en la posición C-17 de la molécula de testosterona, solos o en combinación con otros ingredientes activos. Por ejemplo, en algunas realizaciones puede ser preferible la combinación de undecanoato de testosterona con un inhibidor activo por vía oral de la 5 α -reductasa de Tipo I o Tipo II, o la combinación de undecanoato de testosterona con una progestina sintética.

50 Aunque muchas de las realizaciones de la presente invención se describirán y ejemplificarán con el éster del ácido undecanoico de testosterona (es decir, UT), se pueden utilizar otros ésteres de compuestos hidrófobos, incluida la T, para su administración oral basada en las lecciones de la descripción. De hecho, para el experto en la materia debería resultar fácilmente evidente, a partir de las enseñanzas de este documento, que los sistemas de suministro

de medicamentos de la invención y las composiciones resultantes de los mismos pueden ser apropiados para la administración de otros ésteres de testosterona tales como ésteres de ácidos grasos de cadena corta (C₂-C₆), cadena media (C₇-C₁₃) y cadena larga (C₁₄-C₂₄), preferiblemente ésteres de ácidos grasos de cadena media de testosterona.

5 Las formulaciones de la presente invención comprenden un éster de T disuelto en una mezcla que comprende uno o múltiples tensioactivos lipófilos y uno o múltiples tensioactivos hidrófilos. Un tensioactivo lipófilo, según se describe en este documento, tiene un valor de balance hidrófilo-lipófilo (HLB, por sus siglas en inglés) menor que 10 y, preferiblemente, menor que 5. Un tensioactivo hidrófilo, según se define en este documento, tiene un valor de HLB mayor de 10. (HLB es una expresión empírica de la relación de grupos hidrófilos e hidrófobos de una molécula anfífila con actividad superficial tal como un tensioactivo. Se utiliza para clasificar tensioactivos y su valor varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 45 e incluye tensioactivos tanto no iónicos como iónicos. Cuanto más alto es el HLB, más soluble/dispersable en agua es el tensioactivo).

10 Según un aspecto de la presente invención, cada uno de los componentes del sistema de suministro (es decir, los tensioactivos lipófilo e hidrófilo) tiene, individualmente, características de solubilización y contribuye en parte a solubilizar el ingrediente activo. Los tensioactivos lipófilos que contribuyen sustancialmente a disolver el medicamento se definen en este documento como disolvente(s) "primario(s)". Sin embargo, se debe considerar que la solubilidad puede verse afectada por la temperatura del disolvente/formulación. Las formulaciones de la presente invención que comprenden, por ejemplo, aproximadamente 20% de undecanoato de testosterona se mantienen estables a o por encima de 30°C, incluido el intervalo de 30 a aproximadamente 40°C.

15 Puede ser necesario un componente de tensioactivo hidrófilo para lograr la dispersabilidad deseable de la formulación en el tracto GI y liberar el medicamento. Esto significa que puede ser preciso un tensioactivo hidrófilo que, además de servir como disolvente secundario, libere el medicamento desde el interior de la matriz portadora lipídica, o disolvente primario. En este sentido, puede ser suficiente por lo general un tensioactivo con un HLB alto, tal como Cremophor RH 40. Los niveles (cantidades) del tensioactivo de HLB alto se pueden ajustar para obtener la liberación óptima del medicamento sin comprometer la solubilización del ingrediente activo.

20 Tensioactivos lipófilos adecuados para los sistemas de suministro de medicamentos de la presente invención incluyen:

30 Ácidos grasos (C₆-C₂₄, preferiblemente C₁₀-C₂₄, más preferiblemente C₁₄-C₂₄), por ejemplo, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido undecanoico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido linoléico. Se prefiere el ácido oleico.

35 Mono- y/o diglicéridos de ácidos grasos tales como Imwitor 988 (mono-/dicaprilato de glicerilo), Imwitor 742 (mono-/dicaprilato/caprato de glicerilo), Imwitor 308 (mono-caprilato de glicerilo), Imwitor 191 (mono-estearato de glicerilo), Softigen 701 (mono-/di-ricinoleato de glicerilo), Capmul MCM (mono-/dicaprilato/caprato de glicerilo), Capmul MCM(L) (forma líquida de Capmul MCM), Capmul GMO (monooleato de glicerilo), Capmul GDL (dilaurato de glicerilo), Maisine (monolinoleato de glicerilo), Peceol (monooleato de glicerilo), Myverol 18-92 (monoglicéridos destilados de aceite de girasol) y Myverol 18-06 (monoglicéridos destilados de aceite de soja hidrogenado), Precirol ATO 5 (palmitoestearato de glicerilo) y Gelucire 39/01 (glicéridos semisintéticos, es decir, mono-, di- y triglicéridos C₁₂₋₁₈). Los miembros preferidos de esta clase de tensioactivos lipófilos son los glicéridos parciales de los ácidos oleico, palmítico y esteárico y sus mezclas.

40 Ésteres acético, succínico, láctico, cítrico y/o tartárico de mono- y/o diglicéridos de ácidos grasos, por ejemplo, Myvacet 9-45 (monoglicéridos acetilados destilados), Miglyol 829 (succinato de diglicerilo caprílico/cáprico), Myverol SMG (monoglicéridos mono/di-succinilados), Imwitor 370 (estearato citrato de glicerilo), Imwitor 375 (monoestearato/citrato/lactato de glicerilo) y Crodatem T22 (ésteres diacetiltartáricos de monoglicéridos).

45 Mono- y/o diésteres de propilenglicol de ácidos grasos, por ejemplo, Lauroglycol (monolaurato de propilenglicol), Mirpyl (monomiristato de propilenglicol), Captex 200 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol), Miglyol 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol) y Neobee M-20 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol).

Ésteres de poliglicerol de ácidos grasos tales como Plurol oleique (oleato de poliglicerilo), Caprol ET (ácidos grasos mixtos de poliglicerilo) y Drewpol 10.10.10 (oleato de poliglicerilo).

50 Etoxilatos de aceite de ricino con bajo contenido de etoxilato (HLB<10) tales como Etoas 5 (5 moles de óxido de etileno reaccionados con 1 mol de aceite de ricino) y Sandoxylate 5 (5 moles de óxido de etileno reaccionados con 1 mol de aceite de ricino).

Etoxilatos de ácido y éster formados haciendo reaccionar óxido de etileno con ácidos grasos o ésteres de glicerol de ácidos grasos (HLB < 10) tales como Crodet 04 (ácido polioxietileno (4) láurico), Cithrol 2MS (ácido polioxietileno (2) esteárico), Marlosol 183 (ácido polioxietileno (3) esteárico) y Marlowet G12DO (dioleato de glicerilo 12 EO).

55 Ésteres de sorbitán de ácidos grasos, por ejemplo, Span 20 (monolaurato de sorbitán), Crill 1 (monolaurato de sorbitán) y Crill 4 (monooleato de sorbitán).

- Productos de transesterificación de triglicéridos de aceite vegetal natural o hidrogenado y un poliol de polialquileno (HLB<10), por ejemplo Labrafil M1944CS (aceite de hueso de melocotón polioxietilado), Labrafil M2125CS (aceite de maíz polioxietilado) y Gelucire 37/06 (coco hidrogenado polioxietilado). Se prefiere Labrafil M1944CS.
- 5 Etoxilatos de alcohol (HLB<10), por ejemplo, Volpo N3 (éter de oleilo polioxietilado (3)), Brij 93 (éter de oleilo polioxietilado (2)), Marlowet LA4 (éter de laurilo polioxietilado (4)).
- Plurónicos, por ejemplo, copolímeros y polímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (HLB<10), por ejemplo Synperonic PE L42 (HLB = 8) y Synperonic PE L61 (HLB = 3).
- Si se desea, se pueden usar mezclas de tensioactivos lipófilos apropiados tales como los enumerados anteriormente y, en algunos casos, han demostrado ser ventajosas.
- 10 En la presente invención se puede usar cualquier tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable (es decir, que tenga un valor de HLB mayor de 10). Algunos ejemplos no limitantes incluyen:
- 15 Aceite de ricino o etoxilatos de aceite de ricino hidrogenado (HLB>10), por ejemplo, Cremophor EL (aceite de ricino polioxietilado (35)), Cremophor RH40 (aceite de ricino hidrogenado polioxietilado (40)), Etocas 40 (aceite de ricino polioxietilado (40)), Nikkol HCO-60 (aceite de ricino hidrogenado polioxietilado (60)), Solutol HS-15 (hidroxiestearato de polietilenglicol 660), Labrasol (macroglicéridos-8 de caprilocaproilo), succinato de α -tocoferol-polietilenglicol-1000 (TPGS) y palmitato de ascorbilo-6. Se prefiere Cremophor RH 40.
- Derivados de ácidos grasos de sorbitán polioxietilado, por ejemplo Tween 20 (monolaurato de polioxietileno (20)), Tween 80 (monooleato de polioxietileno (20)), Crillet 4 (monooleato de polioxietileno (20)) y Montanox 40 (monopalmitato de polioxietileno (20)). Se prefiere Tween 80 (Polisorbato 80).
- 20 Los Gelucires, preferiblemente Gelucire 50/13 (mono- y diésteres de ácidos palmítico y esteárico de polietilenglicol). (En relación con los Gelucires, la primera cifra (es decir, 50) corresponde al punto de fusión del material, y la segunda (es decir, 13) al valor de HLB).
- 25 Etoxilatos de ácidos grasos (HLB>10), por ejemplo Myrj 45 (estearato de polioxietileno (8)), Tagat L (monolaurato de polioxietileno (30)), Marlosol 1820 (estearato de polioxietileno (20)) y Marlosol OL15 (oleato de polioxietileno (15)). Se prefiere Myrj 45.
- Etoxilatos de alcohol (HLB>10), por ejemplo Brij 96 (éter de oleilo polioxietilado (10)), Volpo 015 (éter de oleilo polioxietilado (15)), Marlowet OA30 (éter de oleilo polioxietilado (30)) y Marlowet LMA20 (éter de ácido graso C₁₂-C₁₄ polioxietilado(20)).
- 30 Copolímeros y polímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (HLB>10), disponibles en el comercio con los nombres Plurónicos o Poloxámeros tales como Poloxámeros 188 y 407, conocidos también como Syperonic PE L44 (HLB = 16) y Syperonic F127 (HLB = 22, respectivamente).
- Tensioactivos aniónicos, por ejemplo laurilulfato sódico, oleato sódico y dioctil sulfosuccinato sódico.
- Tensioactivos de alquilfenoles (HLB>10), por ejemplo Triton N-101 (polioxietileno (9-10) nonilfenol) y Synperonic NP9 (polioxietileno (9) nonilfenol).
- 35 Como se ha mencionado, en un aspecto de la presente invención, cada uno de los componentes del sistema de suministro (es decir, los tensioactivos lipófilos e hidrófilos) tiene, de manera individual, características disolventes y contribuye, en parte, a solubilizar el ingrediente activo. De este modo, sin estar vinculada ni limitada por ninguna teoría, la presente invención no requiere disolventes adicionales tales como codisolventes, si bien éstos se pueden incluir opcionalmente en los sistemas y formulaciones de la invención.
- 40 Codisolventes opcionales adecuados para la presente invención son, por ejemplo, agua, alcoholes mono-, di- y polihídricos de cadena corta tales como etanol, alcohol bencílico, glicerol, propilenglicol, carbonato de propileno, polietilenglicol con un peso molecular medio de aproximadamente 200 a aproximadamente 10.000, éter monoetilico de dietilenglicol (por ejemplo, Transcutol HP) y sus combinaciones. Preferiblemente, estos codisolventes, en especial etanol y otros monoetanolos, se excluyen por completo.
- 45 Aceites adicionales que se pueden incorporar a realizaciones de la presente invención incluyen triésteres de glicerol de ácidos grasos de cadena media (C₇-C₁₃) o cadena larga (C₁₄-C₂₂) con alcoholes mono-, di- o polihídricos de bajo peso molecular (hasta C₆). De esta forma, algunos ejemplos de aceites para usar en esta invención incluyen: aceites vegetales (por ejemplo, aceite de soja, aceite de semillas de azafrán, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semillas de girasol, aceite de coco, aceite de palma, aceite de colza, aceite de onagra, aceite de semillas de uva, aceite de germen de trigo, aceite de sésamo, aceite de aguacate, aceites de almendra, borraja, menta piperita y hueso de melocotón) y aceites animales (por ejemplo, aceite de hígado de pescado, aceite de tiburón y aceite de visón).
- 50

- En otras realizaciones de la presente invención, se ofrecen métodos y composiciones para modular (es decir, sustentar) el nivel disponible de testosterona en suero mediante la incorporación de componente(s) que puede(n) modular bioquímicamente (1) la absorción de UT, (2) el metabolismo de UT a T, y/o (3) el metabolismo de T a dihidrotestosterona (DHT). Por ejemplo, la inclusión de ésteres de ácidos grasos de cadena media a larga puede potenciar la absorción de UT. De este modo, se puede evitar la hidrólisis en el intestino de una cantidad mayor de UT para que pase al torrente sanguíneo. En otras palabras, el éster de ácido graso puede inhibir competitivamente las esterasas que, de lo contrario, metabolizarían el UT. Ejemplos de otros ésteres o combinaciones de los mismos incluyen extractos botánicos o ésteres benignos usados como aditivos alimentarios (por ejemplo, propilparabeno, acetato de octilo y acetato etílico).
- Otros componentes que pueden modular la absorción de UT incluyen inhibidores “naturales” y sintéticos de 5 α -reductasa, que es una enzima presente en los enterocitos y otros tejidos, y que cataliza la conversión de T en DHT. La inhibición completa o parcial de esta conversión puede aumentar y sustentar los incrementos de los niveles en suero de T tras la administración oral de UT, mientras disminuyen al mismo tiempo los niveles de DHT en suero. El aceite de borraja, que contiene una cantidad importante de ácido gamma-linolénico (GLA), un inhibidor de la 5 α -reductasa, es un ejemplo de modulador “natural” del metabolismo de UT.
- Por supuesto, además de estar contenido en el aceite de borraja, el GLA se puede agregar directamente como componente separado de una formulación de UT según la invención. En la técnica se conocen muchos inhibidores naturales de 5 α -reductasa (por ejemplo, galato de epigallocatequina, una catequina derivada principalmente del té verde y del extracto de bayas de palma enana americana de la especie *Serenoa repens*), todos los cuales pueden ser apropiados en la presente invención. Ejemplos no limitantes de inhibidores de 5 α -reductasa adecuados para usar en la presente invención incluyen compuestos tales como finasterida, dutasterida y similares.
- Además de inhibidores de 5 α -reductasa, la presente invención contempla el uso de inhibidores del metabolismo de T por otros mecanismos. Uno de tales puntos de inhibición puede ser la isoenzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450, que está presente en enterocitos y células hepáticas y, por lo tanto, es capaz de metabolizar la testosterona. Por consiguiente, realizaciones seleccionadas de la invención incluyen aceite de menta piperita, conocida por contener componentes capaces de inhibir la actividad de CYP3A4.
- Otros ingredientes opcionales más que se pueden incluir en las composiciones de la presente invención son los que se utilizan convencionalmente en sistemas de base oleosa para el suministro de medicamentos, por ejemplo, antioxidantes tales como tocoferol, acetato de tocoferol, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno (BHT), palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol y galato propílico; estabilizadores de pH tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido acético, glicina, arginina, lisina e hidrógeno fosfato de potasio; espesantes/agentes de suspensión tales como aceites vegetales hidrogenados, cera de abejas, dióxido de silicio coloidal, manitol, gomas, celulosas, silicatos, bentonita; saborizantes tales como sabores de cereza, limón y anís; edulcorantes tales como aspartamo, acelsulfamo-K, sucralosa, sacarina y ciclamatos; etc.
- Los autores de la presente invención han encontrado que las proporciones relativas de uno o múltiples tensioactivos lipófilos y uno o múltiples tensioactivos hidrófilos pueden ser críticas para obtener la farmacocinética deseada de la presente invención. Más específicamente, los inventores han hallado una proporción de tensioactivo lipófilo total y tensioactivo hidrófilo total que no sólo es capaz de solubilizar una cantidad relativamente alta de éster de T (por ejemplo, mayor que 15%, 18%, 20%, 22% o 25%), sino que también es capaz de proporcionar una liberación óptima del éster de T desde el interior de la formulación. Preferiblemente, la proporción de aceite total (por ejemplo, ácido oleico + aceite de borraja + aceite de menta piperita, todos los cuales se consideran tensioactivos lipófilos) a tensioactivo hidrófilo (p/p) se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 6:1 a 1:1, 6:1 a 3:1, 6:1 a 3,5:1, o 6:1 a 4:1; y más preferiblemente, desde aproximadamente 5:1 a 3:1 y, de forma especialmente preferida, desde aproximadamente 4:1 a 3:1.
- Se prefieren las siguientes concentraciones relativas, en peso, (los porcentajes se basan en el peso total de la formulación):
- Tensioactivo hidrófilo: 10 a 20%, más preferiblemente 12 a 18% y, de forma especialmente preferida, 15 a 17%.
- Tensioactivo lipófilo: 50 a 70%, más preferiblemente 50 a 65% y, de forma especialmente preferida, 50 a 55%.
- Otros aceites: 5 a 15%, más preferiblemente 7 a 15% y, de forma especialmente preferida, 10 a 13%.
- Medicamento: 10 a 30%, más preferiblemente 15 a 25% y, de forma especialmente preferida, 18 a 22%.
- Las formulaciones de la presente invención tienen propiedades auto-emulsionantes, y forman una fina emulsión tras la dilución con agua o fluidos intestinales *in vivo*. En otras palabras, las formulaciones pueden tener un elevado contenido de tensioactivos y lípidos, diseñado para obtener una dispersión óptima después de la mezcla con un medio acuoso. La descripción cualitativa de la propiedad auto-emulsionante de las formulaciones de la invención se puede observar visualmente durante su disolución *in vitro*. Por otra parte, se pueden llevar a cabo mediciones cuantitativas del tamaño de partícula de las gotitas emulsionadas usando dispersión de haces de luz láser y/o

mediciones de turbidez en el medio de disolución mediante un espectrofotómetro UV/VIS. El experto en la materia tiene a su disposición y conoce cualquiera de estas metodologías.

5 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención son preferiblemente líquidas o semisólidas a temperatura ambiente. Adicionalmente, estas composiciones farmacéuticas se pueden transformar en formas de dosificación sólidas mediante la adsorción sobre partículas portadoras tales como dióxido de silicio, silicato de calcio o aluminio metasilicato de magnesio para obtener polvos libremente fluidos que se pueden envasar en cápsulas duras o comprimir en comprimidos. Véase, por ejemplo, el documento US 2003/0072798 cuya descripción se incorpora a este documento en su totalidad como referencia. Por lo tanto, el término “solubilizado” en este documento se debe interpretar como que describe un ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) que está disuelto en una solución líquida o que está dispersado uniformemente en un vehículo sólido. Asimismo, se pueden formar y usar formas de dosificación de tipo sobre.

10 La presente invención comprende preferiblemente un API que se solubiliza en presencia de excipientes de tensioactivo lipídico (por ejemplo, cualquier combinación de los tensioactivos lipófilos e hidrófilos indicada anteriormente). En consecuencia, el punto de fusión de los tensioactivos utilizados es un factor que puede determinar que la composición resultante sea líquida o semisólida a temperatura ambiente. Las composiciones especialmente preferidas de la presente invención son formas de dosificación unitarias líquidas, más preferiblemente envasadas en cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina o no gelatina tales como las fabricadas con celulosa, carragenina o pululano. El experto en la materia conoce bien la tecnología para la encapsulación de preparaciones farmacéuticas de base lipídica. Dado que los sistemas de suministro de medicamentos y las formulaciones de la invención descritos en este documento no están limitados a ningún método de encapsulación, no es necesario analizar de manera más detallada técnicas de encapsulación específicas.

15 Los sistemas de transporte de medicamentos y las preparaciones farmacéuticas según la presente invención se pueden preparar por técnicas convencionales para sistemas de transporte de medicamentos de base lipídica. En un procedimiento típico para preparar los sistemas de transporte de medicamentos preferidos de esta invención, se pesa un componente de tensioactivo lipófilo y se deposita en un recipiente adecuado de acero inoxidable y, a continuación, se pesa un componente de tensioactivo hidrófilo y se agrega al recipiente, junto con cualquier componente adicional. En un método preferido, se puede agregar en primer lugar el medicamento hidrófobo a un componente de tensioactivo lipófilo (por ejemplo, ácido oleico) y se disuelve por completo antes de agregar un componente de tensioactivo hidrófilo. En cualquier caso, la mezcla de los componentes se puede llevar a cabo usando una mezcladora de homogeneización u otro dispositivo de alto cizallamiento y temperatura elevada, en particular cuando se usan tensioactivos con un alto punto de fusión, con el fin de garantizar que todos los componentes se encuentren en estado líquido homogéneo antes o después de la adición del medicamento.

20 En el caso de que se pese y agregue un medicamento hidrófobo a una mezcla de lípidos combinados, se continúa mezclando, preferiblemente a temperatura elevada, hasta preparar una solución homogénea. Antes de la encapsulación en cápsulas blandas o duras, se puede eliminar el aire de la formulación. En algunos casos, la formulación que se va a envasar se puede mantener a temperatura elevada usando un recipiente adecuado provisto de camisa para ayudar al procesamiento. Asimismo, en algunos casos, la solución homogénea se puede filtrar (por ejemplo, a través de un filtro de 5 micras) antes de envasarla en cápsulas.

25 De vuelta ahora al suministro de testosterona, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser adecuadas para la terapia con testosterona. La testosterona es el principal andrógeno endógeno en el varón. Las células de Leydig de los testículos producen aproximadamente 7 mg diarios de testosterona, dando concentraciones en suero en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.100 ng/dL. La mujer también sintetiza testosterona tanto en los ovarios como en las glándulas suprarrenales, pero la cantidad representa aproximadamente una décima parte de la observada en el varón normal. La mayoría ($\leq 98\%$) de la testosterona circulante está unida a la globulina y albúmina que fijan las hormonas sexuales y es biológicamente activa sólo cuando se libera hasta su forma libre. De este modo, el término “libre” se define como que no está unida o confinada dentro de, por ejemplo, biomoléculas, células y/o matrices lipídicas de las formulaciones de la invención que se describen en este documento. Por lo general, los medicamentos “libres” que se describen en este documento se refieren a un medicamento que es accesible a las enzimas metabólicas que circulan en el suero.

30 Aunque la presente invención no debería estar limitada al suministro de testosterona o de ningún éster particular de la misma, se ha observado que UT ofrece características químicas y físicas únicas que hacen que su uso sea preferible en algunas realizaciones. Los presentes inventores han encontrado que el éster del ácido undecanoico de testosterona, en particular, puede proporcionar una mayor biodisponibilidad que la hallada con otros ésteres equivalentes (por ejemplo, enantato de testosterona (ET)).

35 A esto se suma que el uso de UT en las formulaciones de la presente invención se asocia con una proporción en suero de DHT a T sustancialmente menor que la que se ha comunicado para otras formas de sustitución de T – incluidas las formulaciones orales de UT (Tabla 1). La testosterona interacciona con los receptores de andrógenos ya sea directamente o tras su conversión en DHT a través de la acción de la 5 α -reductasa. La DHT es un andrógeno más potente que la testosterona y, en opinión de algunos científicos, sus niveles elevados aumentan el riesgo de

cáncer de próstata. De este modo, la presente invención ofrece otra ventaja inesperada sobre otros vehículos de suministro de testosterona.

5 Tabla 1: Comparación de DHT en suero y las proporciones de DHT:T observadas en respuesta a la sustitución de T por diferentes vías de administración

Forma de sustitución de andrógeno/Dosis	Duración de exposición	DHT media en suero (ng/dL)	Proporción media de DHT:T	Proporción de DHT:T en Múltiplo de Clarus	Referencia
UT oral en SEDDS [200 mg de T (como UT) dos veces al día]	7 días	107	0,24	1	
UT oral en SEDDS [200 mg de T (como UT) dos veces al día]	30 días	109	0,25	1	
Parche escrotal de T (4 a 6 mg, a diario) (Testoderm®)	8 años	175	0,42	1,75	Atkinson et al. (1988) ¹
Gel transdérmico de T (5 a 10 g, a diario) (Andro-Gel®)	3 años	130-210	0,25-0,30	1-1,25	Swerdloff et al (2000) ² , Wang et al (2004) ³
UT oral (Andriol) [50 mg de T (UT), dos veces al día]	Varios meses	93	0,40	1,7	Houwing et al., (2003) ⁴
UT oral (Andriol) [50 mg de T (UT), dos veces al día]	10 años	90	0,50	2,1	Gooren et al. (1994) ⁵

¹ Atkinson, LE, Chang, Y-L y Sunder, PJ. (1998) Long-term experience with testosterone replacement through scrotal skin. En: *Testosterone: Action, Deficiency and Substitution* (Nieschlag, E y Behre, HM, comps). Springer-Verlag, Berlín, pags. 365-388

² Swerdloff, RS, et al (2000). Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 4500-4510.

³ Wang, C et al (2004). Long-term testosterone gel (AndroGel®) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass and bone mineral density in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89:2085-2098.

⁴ Houwing, NS et al (2003). Pharmacokinetic study in women of three different doses of a new formulation of oral testosterone undecanoate, Andriol Testocaps. *Pharmacotherapy.* 23: 1257-1265.

⁵ Gooren, LJJ (1994). A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J. Androl.* 15: 212-215.

A continuación, se describirán realizaciones específicas de la presente invención en ejemplos no limitantes. La Tabla 2 ofrece detalles de la composición de diversas formulaciones de UT, según las enseñanzas de la presente invención. A efectos del cálculo, 1 mg de T es equivalente a 1,58 mg de undecanoato de T.

ES 2 525 520 T3

5 Los detalles de la composición de la Tabla 2 (mg/cápsula y porcentaje en peso) se basan en un peso aproximado de envasado de 800 mg por cápsula '00' de gelatina dura. Sin embargo, con cantidades de éster de testosterona menores que aproximadamente 100 mg/cápsula, las formulaciones se pueden adaptar proporcionalmente para pesos de envasado total menores, que permitirían usar cápsulas de gelatina dura de menor tamaño (por ejemplo, tamaño '0' o menor, si es preciso).

10 Del mismo modo, debe resultar evidente para el experto en la materia que muchos, si no todos los tensioactivos incluidos en una categoría (por ejemplo, lipófilo, hidrófilo, etc.) se pueden intercambiar por otro tensioactivo de la misma categoría. De esta forma, mientras que la Tabla 1 enumera formulaciones que comprenden ácido oleico, el experto en la materia deberá reconocer que otros tensioactivos (por ejemplo, los citados anteriormente) pueden ser apropiados también. De manera similar, mientras que la Tabla 1 enumera formulaciones que comprenden Cremophor RH 40 (HLB = 13), el experto en la materia deberá reconocer que otros tensioactivos hidrófilos (por ejemplo, los mencionados anteriormente) pueden ser apropiados. El aceite de borraja, el aceite de menta piperita y el palmitato de ascorbilo se pueden sustituir por sustancias químicamente similares o ser eliminados.

Tabla 2

F.	Composición % p/p (mg/cápsula '00') ¹							Peso de envasado (mg) ²
	UT	Ácido oleico	Cremophor RH 40	Aceite de borraja	Aceite de menta piperita	BHT	Palmitato de ascorbilo	
1	20 (158)	51,5 (413)	16 (128,5)	10 (80)	2,5 (20)	0,06 (0,5)	-	800
2	15 (120)	54,5 (436)	18 (144)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
3	17 (136)	52,5 (420)	18 (144)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
4	19 (152)	50,5 (404)	18 (144)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
5	21 (168)	50 (400)	16,5 (132)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
6	23 (184)	50 (400)	14,5 (116)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
7	25 (200)	50 (400)	12,5 (100)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
8	16 (128)	53,5 (428)	18 (144)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
9	18 (144)	51,5 (413)	18 (144)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
10	22 (176)	50 (400)	15,5 (124)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
11	24 (192)	50 (400)	13,5 (108)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6

ES 2 525 520 T3

F.	Composición % p/p (mg/cápsula '00') ¹							Peso de envasado (mg) ²
	UT	Ácido oleico	Cremophor RH 40	Aceite de borraja	Aceite de menta piperita	BHT	Palmitato de ascorbilo	
12	15 (120)	55,5 (444)	17 (136)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
13	17 (136)	53,5 (428)	17 (136)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
14	19 (152)	51,5 (412)	17 (136)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
15	15 (120)	56,5 (452)	16 (128)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
16	17 (136)	54,5 (436)	16 (128)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
17	19 (152)	52,5 (420)	16 (128)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
18	21 (168)	50,5 (404)	16 (128)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
19	20 (160)	50,5 (404)	17 (136)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
20	20 (160)	51,5 (412)	16 (128)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
21	15 (120)	57,5 (460)	15 (120)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
22	16 (128)	56,5 (452)	15 (120)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
23	17 (136)	55,5 (444)	15 (120)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
24	18 (144)	54,5 (436)	15 (120)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
25	19 (152)	53,5 (428)	15 (120)	10 (80)	2,5 (20)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,6
26	20 (158)	51,5 (413)	16 (128,5)	9,4 (75)	3,1 (25)	0,06 (0,5)	-- --	800
27	20	51,5	16	10,6	1,9	0,06	--	800

ES 2 525 520 T3

F.	Composición % p/p (mg/cápsula '00') ¹							Peso de envasado (mg) ²
	UT	Ácido oleico	Cremophor RH 40	Aceite de borraja	Aceite de menta piperita	BHT	Palmitato de ascorbilo	
	(158)	(413)	(128,5)	(85)	(15)	(0,5)	--	
28	20 (158)	51,5 (413)	16 (128,5)	11,2 (90)	1,2 (10)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,1
29	20 (158)	51,5 (413)	16 (128,5)	11,8 (95)	0,6 (5)	0,02 (0,2)	0,8 (6,4)	806,1
30	25 (200)	50 (400)	12,5 (100)	10,6 (85)	1,9 (15)	0,06 (0,5)	-- --	800,5

¹ Pesos en miligramos redondeados hasta el número entero más próximo; 800 (± 10%)

² ± 8 mg

Formulaciones preferidas de UT envasadas en cápsulas de tamaño '00', según la presente invención, son:

Formulación A

Ingredientes	mg/cápsula	%, p/p
Undecanoato de testosterona	158,3	19,8
Ácido oleico	413,1	51,6
Cremophor RH 40	128,4	16,1
Aceite de semillas de borraja	80,0	10
Aceite de menta piperita	20,0	2,5
BHT	0,2	0,03
Total	800	100

5 Formulación B

Ingredientes	mg/cápsula	%, p/p
Undecanoato de testosterona	158,3	19,8
Ácido oleico	412,5	51,6
Cremophor RH 40	128,4	16,0
Aceite de menta piperita	20,0	2,5
Aceite de semillas de borraja + BHT al 0,03%	80,0	10
Palmitato de ascorbilo	0,8	0,1
Total	800	100

A continuación, se describirán los datos de rendimiento *in vivo* e *in vitro* de las formulaciones según la presente invención. No obstante, el alcance de la invención no se debe limitar a los siguientes ejemplos ni a las formulaciones concretas estudiadas en los ejemplos.

5 Ejemplo 1: Estudio de día único

10 En varones con hipogonadismo se estudió el perfil farmacocinético (PK) de día único de la Formulación B, tras su administración una o dos veces al día. El estudio se diseñó como estudio farmacocinético abierto, cruzado, secuencial y de un día de administración. Participaron doce (12) varones con hipogonadismo tras haber otorgado el consentimiento informado, y los 12 terminaron el estudio. Cada sujeto recibió una dosis diaria de la Formulación B de la manera siguiente:

1. 200 mg T (como UT) una vez al día, es decir, 2 cápsulas/dosis
2. 200 mg T (como UT) dos veces al día (100 mg/dosis), es decir, 1 cápsula/dosis
3. 400 mg T (como UT) dos veces al día (200 mg/dosis)

15 Las dosis se administraron a los sujetos como cápsulas cinco minutos después de una comida (desayuno cuando era una vez al día y desayuno y cena cuando eran dos veces al día).

La Tabla 3 ofrece los parámetros de PK relevantes del estudio:

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de día único para T, DHT y proporción DHT:T

Parámetro farmacocinético (unidad)	Valores medios (desviaciones estándar) de los parámetros farmacocinéticos ^a		
	Régimen 1 (UT, 1 vez al día, 200 mg ^b)	Régimen 2 (UT, 2 veces al día, 100 mg ^b)	Régimen 3 (UT, 2 veces al día, 200 mg ^b)
T			
AUC ₂₄ (ng·h/dL)	5907 (1840)	6751 (2145)	9252 (3173)
C _{ave} (ng/dL)	246 (77)	281 (89)	385 (132)
T _½ (h) ^a	15,5 (7,0 – 24,0)	15,1 (4,5 – 43,4)	8,0 (4,2 – 16,3)
C _{max} (ng/dL)	0-24 h: 557 (252)	0-12 h: 470 (247) 12-24 h: 466 (160)	0-12 h: 626 (267) 12-24 h: 718 (333)

ES 2 525 520 T3

Parámetro farmacocinético (unidad)	Valores medios (desviaciones estándar) de los parámetros farmacocinéticos ^a		
	Régimen 1 (UT, 1 vez al día, 200 mg ^b)	Régimen 2 (UT, 2 veces al día, 100 mg ^b)	Régimen 3 (UT, 2 veces al día, 200 mg ^b)
T _{max} (h) ^a	0-24 h: 4,0 (2,0 – 8,0)	0-12 h: 4,0 (2,0 – 12,0) 12-24 h: 16,0 (14,0 – 20,0)	0-12 h: 4,0 (2,0 – 12,0) 12-24 h: 16,0 (14,0 – 20,0)
DHT			
AUC ₂₄ (ng·h/dL)	1097 (387)	1400 (758)	1732 (859)
C _{ave} (ng/dL)	45,7 (16,1)	58,3 (31,6)	72,2 (35,8)
C _{max} (ng/dL)	0-24 h: 122 (66)	0-12 h: 81,3 (40,3) 12-24 h: 97,9 (51,2)	0-12 h: 108 (59) 12-24 h: 114 (58)
T _{max} (h) ^a	0-24 h: 4,0 (1,0 – 8,0)	0-12 h: 4,0 (1,0 – 12,0) 12-24 h: 16,0 (13,0 – 20,0)	0-12 h: 4,0 (1,0 – 12,0) 12-24 h: 16,0 (14,0 – 20,0)
Proporción DHT:T			
R _{ave} (ng/dL)	0,189 (0,070)	0,233 (0,137)	0,198 (0,041)

^a Los valores mostrados para semivida y tiempo hasta concentración máxima son la mediana y el intervalo.

^b Las dosis indicadas se expresan en equivalentes de T. Cada cápsula de UT contuvo 158,3 mg de UT, que corresponde a 100 mg de equivalentes de T.

5 La concentración media de T en suero durante el periodo de 24 horas después de la dosis (C_{ave}) mostró incrementos positivos de los niveles de T en suero para todos los regímenes estudiados, obteniéndose la mejor respuesta en el Régimen 3 (C_{ave} 385 ng/dL). La concentración máxima media de T en suero observada en respuesta a las preparaciones orales de éster de T evaluadas en este estudio no superaron en ningún caso el límite superior de lo normal (es decir, 1.100 ng/dL). Y aunque algunos sujetos individuales mostraron valores de C_{max} de T mayores que

el límite superior normal, la gran mayoría de estos picos se mantuvo dentro del intervalo de 1.200 a 1.400 ng/dL. Ningún sujeto en ninguna de las ramas del tratamiento tuvo una C_{max} mayor de 1.500 ng/dL.

5 La mediana de la semivida de T en suero ($T_{1/2}$) fue de aproximadamente 15 horas para los Regímenes 1 y 2; para el Régimen 3, la $T_{1/2}$ fue de 8 horas. En cada régimen, las concentraciones de DHT en suero aumentaron en consonancia con los niveles de T en suero. Las proporciones medias de DHT:T (R_{ave}) en todos los periodos fueron levemente mayores que los intervalos normales, según se determinó por cromatografía líquida-espectrometría de masa (LC/MS/MS) (es decir, 0,03 a 0,1), pero carecieron de significación clínica.

10 La administración de UT a una dosis de 200 mg de equivalentes de T, dos veces al día con alimentos, ofreció los resultados más prometedores, en donde 75% de los sujetos alcanzó una C_{ave} de T en suero mayor que 300 ng/dL (límite inferior del valor normal). De forma similar, 75% de los sujetos alcanzó una T media en suero dentro del intervalo normal (es decir, 0,03 a 0,1 ng/dL). Todos los sujetos que no lograron llegar a una C_{ave} de al menos 300 ng/dL mostraron un valor por encima de 200 ng/dL, lo que indicó que un ligero incremento de la dosis de UT hubiera sido una terapia de sustitución de T efectiva en estos sujetos.

15 Las concentraciones de T y DHT en suero aumentaron en consonancia en la mayoría de los sujetos, independientemente de la dosis de éster de T, observándose una excelente linealidad de dosis para UT oral tras corregir los datos para T en suero en el momento inicial. Aunque las proporciones de DHT:T mostraron un incremento modesto, se consideró que cualquier aumento carecía de significación clínica. Se registró una menor variabilidad entre sujetos con la formulación que con formulaciones equivalentes de otros ésteres de T (por ejemplo, ET). Además, en los regímenes de administración dos veces al día, no hubo diferencias en las concentraciones
20 máximas medias de T en suero ni en los valores de AUC de 12 horas entre las dosis matutina y vespertina.

25 En lo que se refiere a la seguridad, aunque la cefalea se comunicó como efecto adverso, en ninguno de los regímenes de tratamiento más de un sujeto comunicó un acontecimiento adverso. Durante el estudio no se produjeron acontecimientos adversos graves ni muertes, y ningún sujeto interrumpió prematuramente el estudio a causa de acontecimientos adversos. Por lo tanto, se consideró que todos los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve.

Ejemplo 2: Estudio de siete días

30 Se estudiaron la tolerabilidad aguda y el perfil farmacocinético en suero en estado constante de la Formulación B en dos dosis administradas dos veces al día a varones con hipogonadismo. El estudio se diseñó como estudio farmacocinético abierto, cruzado y con repetición de dosis (en una rama del mismo se examinó el efecto de los alimentos).

Participaron veintinueve (29) varones con hipogonadismo tras otorgar el consentimiento informado, 24 de los cuales completaron el estudio. Cada sujeto que finalizó el estudio recibió un régimen de la Formulación B de la forma siguiente:

- 35 1. 7 dosis diarias de 600 mg de T como UT, dos veces al día (300 mg/dosis), es decir, 3 cápsulas/dosis.
2. 8 dosis diarias de 400 mg de T como UT dos veces al día (200 mg/dosis).

Las dosis se administraron a los sujetos en forma de cápsulas, 30 minutos después del inicio de las comidas (desayuno y cena), excepto el Día 8, cuando la dosis matutina se administró en ayunas.

40 La exposición máxima (C_{max}) a T y la exposición total (AUC) a T fueron proporcionales a la dosis después de la corrección para el valor inicial endógeno de T. El tiempo transcurrido hasta alcanzar las concentraciones máximas de T (T_{max}) se produjo aproximadamente 4 horas después de la dosis en cada uno de los tratamientos. Asimismo, las concentraciones en suero tanto de UT como de UDHT aumentan y disminuyen dentro del intervalo de dosificación, en donde las concentraciones al comienzo y al final del intervalo de administración son menor que 20% de la concentración máxima de UT y menor que 25% de la concentración máxima de UDHT. Las concentraciones
45 iniciales de T debidas a la producción endógena de T se redujeron progresivamente con cada tratamiento. La observación es consistente con una supresión progresiva y persistente de las gonadotrofinas causada por la T exógena, dando así lugar a una producción reducida de T endógena. Se mantuvo una supresión al menos parcial durante el periodo de reposo farmacológico de 14 días.

50 Tampoco en este caso la farmacocinética de T en suero mostró una variación diurna con las concentraciones de T en suero. La dosis nocturna (administrada aproximadamente a las 8 p.m.) produjo un perfil de concentración-tiempo similar al de la dosis matutina (administrada aproximadamente a las 8 a.m.) (Figura 1). Teniendo en consideración la similitud entre las concentraciones tras las administraciones matutina y vespertina (evaluada en el Régimen 1), se utilizaron los datos de PK de 12 horas del Régimen 2 (con alimentos) para predecir con precisión un perfil PK total de 24 horas en respuesta a la administración dos veces al día de 200 mg de T (como UT). Los resultados simulados indicaron que (a) 77% de los sujetos alcanzó una C_{ave} de T en suero dentro del intervalo del eugonadismo durante el
55 periodo de 24 horas, sobre la base de la AUC, satisfaciendo de este modo el requisito vigente de eficacia de la FDA de 75% para un producto de sustitución de T; y (b) ninguno de los sujetos experimentó una C_{max} mayor de 1.500

5 ng/dL, lo cual excede los criterios actuales de la FDA de que menos de 85% de los sujetos tenga una C_{max} mayor de 1.500 ng/dL para un producto de sustitución de T. Por lo tanto, y también de acuerdo con las variables de eficacia establecidas por la FDA, ningún sujeto tuvo una C_{max} mayor de 2.500 ng/dL y menos de 5% de los sujetos estudiados tuvo una C_{max} en el intervalo de 1.800 a 2.500 ng/dL. Se debe destacar que estos resultados se obtuvieron sin efectuar ningún ajuste de las dosis.

La Tabla 4 ofrece una comparación de la farmacocinética matutina y vespertina en estado constante de T, con una administración dos veces al día:

Tabla 4	Régimen 1 de Tratamiento 300 mg de T, como UT, dos veces al día	
	Dosis matutina Media ± EEM	Dosis vespertina Media ± EEM
C_{max} (ng/dL)	1410 ± 146	1441 ± 118
T_{max} (h, tiempo tras la dosis)	4,50 ± 0,39	5,9 ± 0,5
C_{min} (ng/dL)	305 ± 30	324 ± 36
AUC_{0-12} (ng·h/dL)	9179 ± 754	9830 ± 659
C_{ave} (ng/dL)	765 ± 63	819 ± 55
Proporción IF (índice de fluctuación)	1,37 ± 0,09	1,36 ± 0,09
Proporción C_{min}/C_{max}	0,256 ± 0,029	0,243 ± 0,022

10 La administración de UT con una comida rica en grasas produjo un perfil de concentración-tiempo de T en suero similar al obtenido con una comida estándar. Por el contrario, la administración de UT en ayunas dio como resultado un descenso mayor de 50% de las exposiciones de T en suero (C_{max} y AUC). (Tabla 5). En todos los casos se observó una fuerte correlación entre la C_{max} observada y la C_{ave} calculada, lo que indica que el establecimiento de una C_{ave} particular con la formulación oral de éster de T puede dar como resultado niveles máximos de T predecibles tras la administración.

15

Tabla 5	Tras un desayuno rico en grasa		Durante el ayuno		Media geométrica de proporciones individuales
	Media aritmética	Media geométrica	Media aritmética	Media geométrica	
C_{max} (ng/dL)	955	854	394	365	0,426
AUC_{0-12} (ng·h/dL)	6217	5682	2894	2692	0,471
Como referencia, se usó la administración con ingesta de alimentos (desayuno rico en grasas)					

Las concentraciones de DHT fueron similares a las concentraciones de T, aunque las concentraciones de DHT representaron solamente 11 a 34% de las concentraciones de T. La conversión de T en DHT exhibió una ligera no

linealidad, aumentando a una velocidad menor que la proporcional para la concentración, comparada con T. La proporción de DHT/T fue mínima cuando las concentraciones de T fueron máximas, y la proporción de DHT/T antes de iniciar el tratamiento con UT fue de aproximadamente 0,1, en tanto que durante el tratamiento, en estado constante, la proporción media fue de 0,24 y estuvo comprendida en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 0,35, dependiendo de la hora a la que se tomaron las muestras después de haber administrado UT por vía oral.

5

La concentración media de estradiol, antes de iniciar el tratamiento oral con UT, fue de aproximadamente 11 pg/mL, con un intervalo desde 19 pg/mL hasta 33 pg/mL el Día 7 de los diversos tratamientos (concentraciones previas a la dosis). Las concentraciones previas a la dosis en estado constante de estradiol fueron de aproximadamente 20 a 30 pg/mL.

10 Ejemplo 3: Estudio de cuatro semanas

La Formulación B también se estudió para determinar el tiempo requerido para alcanzar el estado constante, cuando se tratan varones con hipogonadismo durante 28 días con administración dos veces al día de 200 mg de T (como UT) (es decir, 2 cápsulas/dosis). El estudio se diseñó como estudio farmacocinético abierto, con repetición de dosis.

15

Participaron quince (15) varones con hipogonadismo, después de otorgar el consentimiento informado, y todos completaron el estudio. Cada sujeto recibió dosis de 200 mg de T como UT, dos veces al día, durante 28 días.

Para cada sujeto, se programó el Día 32 del estudio como día de toma de muestras PK en serie de "Día 28". Por consiguiente, cada sujeto que respetó la posología recibió un total de 31 dosis diarias de 400 mg de T como UT (es decir, 200 mg de T, dos veces al día) y una dosis final matutina de 200 mg de T como UT. Las dosis se administraron en forma de cápsulas y se instruyó a los sujetos para tomar las dosis 30 minutos después de haber iniciado las comidas (desayuno y cena).

20

La Tabla 6 ofrece los datos de PK relevantes del estudio:

Tabla 6. ^a	T	DHT	DHT/T	E ₂
C _{max} o R _{max} ^b	995 ± 436 (43,9%) ng/dL	151 ± 75 (49,5%) ng/dL	0,380 ± 0,181 (47,7%) proporción	30,6 ± 14,9 (48,7%) pg/mL
T _{max}	4,87 ± 1,96 (40,3%) h	5,87 ± 2,80 (47,7%) h	5,87 ± 6,02 (102,7%) h	6,67 ± 3,09 (46,3%) h
C _{min} o R _{min} ^b	199 ± 108 (54,2%) ng/dL	64,6 ± 47,6 (73,8%) ng/dL	0,131 ± 0,047 (36,0%) proporción	15,4 ± 9,2 (59,9%) pg/mL
C _{ave} o R _{ave} ^b	516 ± 226 (43,7%) ng/dL	109 ± 61 (55,8%) ng/dL	0,245 ± 0,077 (31,5%) proporción	22,0 ± 10,9 (49,8%) pg/mL
AUC ₀₋₁₂	6197 ± 2708 (43,7%) ng·h/dL	1312 ± 732 (55,8%) ng·h/dL	2,94 ± 0,93 (31,5%) h	264 ± 131 (49,8%) pg·h/mL
C _{min} /C _{max} o R _{min} /R _{max} ^b	23,5% ± 16,2% (69,0%) %	41,5% ± 17,0% (40,9%) %	37,3% ± 11,5% (30,8%) %	50,2% ± 15,1% (30,0%) %

Tabla 6. ^a	T	DHT	DHT/T	E ₂
Variación absoluta de C _{inicial} ^c	-168 ± 188 (112,2%) ng/dL	3,50 ± 16,80 (480,1%) ng/dL	0,197 ± 0,116 (59,0%) proporción	-0,405 ± 5,345 (1320,8%) pg/mL
Variación porcentual de C _{inicial} ^c	-53,4 ± 79,5% (148,8%) %	18,8 ± 95,0% (506,6%) %	267% ± 170% (63,8%) %	-1,9% ± 41,5% (2224,6%) %
Índice de Fluctuación	156% ± 64% (40,8%) %	84,7% ± 30,6% (36,1%) %	96,0% ± 29,7% (30,9%) %	74,5% ± 41,6% (55,9%) %
λ _z	0,0726 ± 0,0676 (93,1%) l/h	0,0793 ± 0,0373 (47,1%) l/h	ND	0,0544 ± 0,0176 (32,4%) 1/h
T _½	29,0 ± 32,7 (112,8%) h	10,8 ± 5,8 (53,6%) h	ND	14,0 ± 5,3 (37,8%) h

^a Resultados expresados como media ± EEM. El coeficiente sobre variación se expresa como % entre paréntesis

^b R_{max}, R_{min} y R_{ave} son la proporción Máxima, la proporción Mínima y la proporción Promediada en el Tiempo, respectivamente, para la proporción de DHT/T (en analogía a C_{max}, C_{min} y C_{ave})

^c Variación con respecto al valor inicial, determinada como concentración (o proporción) en la muestra final del Día 28 – concentración (o proporción) en la muestra previa al tratamiento (Día 0).

86,7% de los sujetos alcanzó una C_{ave} de T en suero dentro del intervalo normal, sin que ningún sujeto tuviera concentraciones C_{max} mayores que 1.800 ng/dL y con sólo 13,3% de los sujetos que tuvo concentraciones C_{max} mayores que 1.500 ng/dL. (Observación: Durante la realización de este estudio, no se llevó a cabo ningún ajuste de la dosificación para determinar que los sujetos estuvieran dentro de los intervalos establecidos de eficacia y seguridad). La semivida de T en respuesta al UT de la formulación analizada fue marcadamente más prolongada que lo que se ha comunicado para T sola o para UT administrado por vía oral en formulaciones de la técnica anterior. Por ejemplo, en estudios clínicos de una formulación oral de UT consistente con la invención que se describe en este documento, se observó una semivida de eliminación (fase α) de aproximadamente 5 horas, en comparación con un valor de aproximadamente la mitad (es decir, 2 a 3 horas) basado en los perfiles de T en suero publicados tras la administración por vía oral de una formulación de UT según la técnica anterior. Del mismo modo, se ha observado una prolongada semivida de eliminación (es decir, terminal) de 29 horas con la formulación de UT de la invención. Sin embargo, la administración de T exógena suprimió la producción de T endógena, observándose una supresión sólo limitada durante los 3 primeros días, y que requirió 5 a 7 días de tratamiento continuado para llegar a la supresión máxima.

Las concentraciones de T y DHT alcanzaron el estado constante hacia el Día 7 de tratamiento. Las concentraciones de T y DHT fueron mayores el Día 3 que el Día 5, lo que indica que fue necesario un cierto periodo de tiempo para que la T administrada de forma exógena suprimiera la producción endógena de T, permitiendo así alcanzar el estado constante en respuesta al UT oral. De hecho, la adición de T exógena suprimió los niveles de T endógena desde 276 ng/dL antes del tratamiento a 108 ng/dL después de 28 días de tratamiento suplementario con T.

No obstante, es importante señalar que una vez que se alcanzó el estado constante para la T en suero en respuesta a la administración oral dos veces al día de UT, se observó escaso o nulo descenso de la respuesta de T en suero en el tiempo (es decir, no se produjo una tendencia a un nivel más bajo de T en suero con la administración continuada de UT). Por ejemplo, la C_{ave} del Día 15 fue sustancialmente similar a la C_{ave} observada el Día 28 (Figura 2). Por el contrario, se ha informado de que las formulaciones orales de UT de la técnica tienden hacia una T media

más baja con el tiempo (Cantrill, J.A., *Clinical Endocrinol.* (1984), 21:97-107). En varones con hipogonadismo tratados con una formulación de UT oral conocida en la técnica, se comunicó que la respuesta de T en suero observada después de 4 semanas de terapia fue aproximadamente 30% menor que la observada el día inicial del tratamiento en varones con hipogonadismo, la mayoría de los cuales sufría una forma de hipogonadismo primario y, por lo tanto, bajos niveles iniciales de T en suero (por ejemplo, <100 ng/dL), de modo que el descenso de T no se puede explicar sólo por la supresión de T endógena.

Las concentraciones de DHT en suero siguieron una trayectoria muy similar a las concentraciones de T, en donde los valores de DHT y DHT/T aumentaron de 4 a 7 veces durante el tratamiento. La proporción promedio de DHT/T durante el intervalo de administración de 12 horas fue de 0,245, aunque los valores durante el intervalo de administración fluctuaron desde una proporción máxima media de 0,380 hasta una proporción mínima media de 0,131. Las concentraciones de DHT recuperaron los valores previos al tratamiento dentro de las 36 horas siguientes a la interrupción del tratamiento con UT oral. Sin embargo, las concentraciones de T no recuperaron tan rápidamente sus valores previos al tratamiento, debido aparentemente a que la supresión de la producción/liberación de T endógena no se revierte tan rápidamente.

Las concentraciones de estradiol (E₂) mostraron un incremento progresivo y monótono hasta el estado constante, el cual también se alcanzó hacia el Día 7 de tratamiento. Las concentraciones de E₂ también mostraron una variación sistemática durante el intervalo de administración, que fue similar a las variaciones de T. Los valores medios de C_{max}, C_{ave} y C_{min} para E₂ fueron 30,6 pg/mL, 22,0 pg/mL y 15,5 pg/mL, respectivamente. Las concentraciones de E₂ volvieron a los niveles previos al tratamiento dentro de las 36 horas siguientes a la interrupción del tratamiento con UT oral.

Las concentraciones medias C_{max}, C_{ave} y C_{min} en estado constante (dosis matutina del Día 28) para T fueron 995 ng/dL, 516 ng/dL y 199 ng/dL, respectivamente. La mediana de T_{max} para T se produjo 5,0 horas después de la dosis. C_{min} tuvo un valor medio de 23,5% de C_{max}, lo que dio como resultado un Índice de Fluctuación de 156%. La semivida de eliminación de T se pudo evaluar sólo en aproximadamente la mitad de los sujetos, y su valor mediano en dichos sujetos fue de 18,4 horas (la T_{1/2} media fue de 29 horas).

Ejemplo 4: Estudio de los efectos de los alimentos

En un estudio cruzado, abierto, bicéntrico y de cinco vías se estudiaron los efectos de la grasa ingerida con la dieta sobre la farmacocinética de la Formulación B en varones con hipogonadismo. Después de un periodo de reposo farmacológico de 4 a 10 días, se administró una dosis única de 300 mg de T (475 mg de UT, 3 cápsulas de la Formulación B) a 16 varones con hipogonadismo con un nivel inicial de T en suero de 205,5 ± 25,3 ng/dL (media ± EEM, intervalo 23 a 334,1 ng/dL). Los sujetos se distribuyeron aleatoriamente para recibir el medicamento en ayunas o 30 minutos después de consumir una comida que contiene ≈ 800 calorías con cantidades específicas de grasa (% en peso): muy bajo contenido de grasa (6 a 10%); bajo contenido de grasa (20%); grasa de la dieta "normal" (30%); o alto contenido de grasa (50%). Se estableció, a priori, la dieta "normal" como comparador (es decir, dieta de referencia) a efectos de las comparaciones estadísticas. Se tomaron muestras seriadas de sangre durante 24 horas después de la administración del medicamento para determinar los niveles en suero de testosterona y dihidrotestosterona (DHT) por cromatografía líquida-espectroscopia de masa (LC/MS/MS).

Se encontró que los parámetros farmacocinéticos (Tabla 7, Figuras 3 a 5) observados para T en suero en respuesta a una única dosis oral elevada de UT fueron similares para una dieta con bajo contenido o con grasa normal, hasta el punto que fueron bioequivalentes (es decir, el intervalo de confianza de 90% estuvo entre 85 y 125%). Asimismo, se observaron parámetros PK similares para T en suero cuando se compararon las comidas con un contenido normal y alto de grasa. Aun cuando la comida rica en grasa dio una mayor respuesta de T en suero (aunque no estadísticamente significativa), la proporción promedio de las medias de los cuadrados mínimos estuvo comprendida entre 70 a 143% en comparación con la comida con grasa normal, con una diferencia clínicamente no significativa de <30%.

Tabla 7	Parámetros farmacocinéticos de T en suero (media ± DE) en respuesta a UT oral administrado con dietas diferentes				
	Ayunas	Grasa 6 a 10%	Grasa 20%	Grasa 30%	Grasa 50%
C _{ave} [†] (ng/dL)	526 ± 324	781 ± 385	884 ± 505	1010 ± 356	1260 ± 477
C _{max} (ng/dL)	948 ± 798	1370 ± 732	1520 ± 711	1760 ± 598	2140 ± 901

Tabla 7	Parámetros farmacocinéticos de T en suero (media ± DE) en respuesta a UT oral administrado con dietas diferentes				
	Ayunas	Grasa 6 a 10%	Grasa 20%	Grasa 30%	Grasa 50%
T _{max} (h)	4,1 ± 0,96	4,9 ± 1,8	6,3 ± 3,9	5,1 ± 1,5	6,4 ± 4,9
AUC (ng·h/dL)	7796 ± 3673	10855 ± 4285	12477 ± 5028	13639 ± 3773	16464 ± 5584

¹ C_{ave} se calcula como AUC_{0-∞/T} (τ = intervalo de administración = 12 horas para la administración dos veces al día).

La variabilidad de la respuesta PK pareció ser máxima después de la primera dosis, o de las primeras dosis iniciales de UT oral, y disminuyó a medida que prosiguió la terapia. En consecuencia, es probable que cualquier impacto de la grasa de la dieta, dentro del intervalo de contenido bajo-normal-alto, sobre los parámetros PK de la T en suero carezca de significación durante la administración crónica. Este planteamiento es consistente con los hallazgos PK del tratamiento de 7 días (Ejemplo 2) y del tratamiento de 30 días (Ejemplo 3), en donde la PK analizada bajo diferentes condiciones de alimentación en los estudios con dosis repetidas de UT oral, siguieron mostrando resultados similares para las distribuciones de C_{max} y C_{ave} [en ambos estudios se administraron 200 mg de T (como UT), dos veces al día].

Las comparaciones estadísticas de la respuesta de T en suero, observada después de administrar el UT oral sin alimentos o con una cantidad muy baja de grasa, o con una dieta rica en grasa comparada con una dieta con grasa normal (es decir, dieta de referencia), demostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas al nivel de p<0,05 entre las dietas con bajo contenido de grasa o alto contenido de grasa con respecto a la dieta normal. Por el contrario, la administración de UT oral como formulación SEDDS en ayunas o con un desayuno con muy bajo contenido de grasa dio parámetros PK de la T en suero significativamente diferentes (es decir, más bajos) que con la dieta normal. En consecuencia, el contenido de grasa de las comidas ingeridas con las formulaciones según la invención puede diferir sustancialmente de lo "normal" sin que se produzca un impacto clínicamente significativo sobre los niveles de T obtenidos. De este modo, el paciente dispone de flexibilidad en cuanto a sus hábitos alimentarios tanto entre comidas como de un día para otro, lo cual no era posible hasta ahora con las formulaciones orales de UT conocidas. Las formulaciones orales de UT conocidas en la técnica han sido incapaces hasta la fecha de alcanzar niveles importantes de T en suero cuando se administran en ayunas.

Ejemplo 5: Ensayos de disolución *in vitro*

Los estudios de disolución de las formulaciones de la presente invención se analizaron *in vitro* para evaluar su correlación con los perfiles PK observados *in vivo*. En un primer estudio, se analizó la disolución de la Formulación B. Para la comparación se incluyó Andriol Testocaps® (40 mg de UT por cápsula de gelatina blanda, disueltos en una mezcla de aceite de ricino y laurato de propilenglicol). El estudio se llevó a cabo con dosis esencialmente equivalentes de UT, es decir, 1 cápsula de Formulación B (158,3 mg de UT) y 4 cápsulas de gelatina blanda de Testocaps (4 x 40 mg = 160 mg de UT). La disolución (es decir, la liberación de UT desde las correspondientes formulaciones) se estudió en el medio de Fluido Simulado Intestinal en Estado Postprandial (FeSSIF, por sus siglas en inglés), que simula el fluido intestinal tras la estimulación con una comida. El medio FeSSIF contiene hidróxido sódico, ácido acético glacial, cloruro de potasio, lecitina y taurocolato sódico. La emulsión final se ajusta a pH 5,0.

Estos datos se presentan en las Tablas 8 y 9 y demuestran que la formulación según la invención liberó aproximadamente 40% de UT dentro de los primeros 30 minutos y aproximadamente 60% de la cápsula total después de 4 horas. Sin embargo, en el caso de Testocaps® la liberación de medicamento es escasa o nula (1%) durante todo el periodo de 4 horas. La principal diferencia observada en la disolución de UT a partir de estas dos formulaciones se puede atribuir, al menos en parte, a la presencia del tensioactivo hidrófilo, por ejemplo, Cremophor RH 40, en la Formulación B. Por el contrario, Andriol Testocaps® solamente incorpora un aceite (aceite de ricino) y un tensioactivo lipófilo (laurato de propilenglicol).

Tabla 8. % de Liberación de UT desde la Formulación B				
Tiempo (horas)	% Liberado			
	1	2	3	Promedio

Tabla 8. % de Liberación de UT desde la Formulación B				
Tiempo (horas)	% Liberado			
	1	2	3	Promedio
0,5	39,3	39,2	34,6	37,7
1	46,2	43,6	44,3	44,7
2	52,8	50,9	49,8	51,2
4	62,7	61,7	61,3	61,9
Infinito	96,0	100,1	90,9	95,6

Tabla 9. % de Liberación de UT desde Andriol Testocaps®				
Tiempo (horas)	% Liberado			
	1	2	3	Promedio
0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
1	0,0	0,0	0,0	0,0
2	0,0	0,9	0,0	0,3
4	1,3	1,1	1,3	1,3
Infinito	3,9	3,6	1,5	3,0

5 En un segundo estudio, la Formulación A se sometió a un ensayo similar, pero como medio de disolución se usó una solución tamponante de Triton X100 al 5% en fosfato de potasio (pH 6,8). Los resultados se muestran en la Tabla 10 siguiente. En este estudio, dentro de los primeros 15 minutos de disolución se liberó 98% del UT de la formulación según la invención y, una vez más, la presencia del tensioactivo hidrófilo Cremophor RH 40 facilitó ciertamente esta rápida disolución y liberación de UT.

Tiempo (M)	% Liberado						
	1	2	3	4	5	6	Promedio
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	98,9	96,9	97,7	95,7	96,6	101,0	97,8
0,5	98,9	97,8	98,4	98,3	97,5	100,0	98,5
1,0	99,5	98,2	98,0	98,4	98,1	100,2	98,7

- 5 En todavía otra realización de la presente invención, las composiciones farmacéuticas que se describen en este documento pueden ser apropiadas también para mejorar algunos de los efectos secundarios de determinadas estrategias de la contracepción masculina. Por ejemplo, la contracepción masculina basada en la progestina suprime sustancialmente la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo-estimulante (FSH) y, por consiguiente, suprime la espermatogénesis, dando lugar a una azoospermia clínica (que se define como menos de aproximadamente 1 millón de espermatozoides/mL de semen durante dos meses consecutivos). Sin embargo, la administración de progestinas también tiene el efecto indeseable de reducir significativamente los niveles de testosterona en suero en estado constante.
- 10 En tales situaciones, por ejemplo, puede ser preferible proporcionar preparaciones de progestina de manera concomitante con testosterona o un derivado de testosterona (por ejemplo, UT). Más preferiblemente, se ofrece una preparación farmacéutica según la invención, que comprende progestina – en una cantidad suficiente para suprimir sustancialmente la producción de LH y FSH – en combinación con testosterona. En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica está diseñada para la administración oral, una vez al día.
- 15 Las formulaciones de la presente invención pueden proporcionar formulaciones de liberación prolongada, capaces de aportar testosterona al suero a lo largo de varias horas. De hecho, la semivida de testosterona en suero según la invención es de entre 3 y 7 horas, preferiblemente mayor que 4, 5 o 6 horas. Por el contrario, se considera que la semivida en suero de la testosterona en el hombre se halla en el intervalo de 10 a 100 minutos.
- 20 Sin estar vinculadas ni limitadas por ninguna teoría, se cree que las formulaciones de la invención obtienen estos resultados, en un aspecto, al potenciar la absorción del medicamento que contienen más a través del sistema linfático intestinal que por la circulación portal. En otro aspecto, sin que tampoco exista vinculación ni limitación por ninguna teoría, se cree que mediante el uso de un éster de testosterona el tiempo requerido para la desesterificación que se debe producir contribuye a una semivida más prolongada de T.
- 25 Las dosificaciones orales de la presente invención pueden ser tomadas por un paciente que necesite terapia de testosterona una vez cada aproximadamente doce horas, para mantener niveles deseables de testosterona en suero. En una realización más preferida, el paciente que tiene necesidad de terapia de testosterona toma las dosificaciones orales una vez cada aproximadamente veinticuatro horas. En general, los niveles "deseables" de testosterona son aquellos presentes en un sujeto humano que se distingue por no tener deficiencia de testosterona.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica oral que comprende undecanoato de testosterona solubilizado en un vehículo que comprende al menos un tensioactivo lipófilo y al menos un tensioactivo hidrófilo, en una proporción de tensioactivo lipófilo total a tensioactivo hidrófilo total (p/p) dentro del intervalo de aproximadamente 6:1 a 3,5:1, en donde dicho undecanoato de testosterona solubilizado comprende 18 a 22% en peso de la composición, la cual, tras la administración oral una o dos veces al día, proporciona una concentración promedio de testosterona en suero en estado constante comprendida en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.100 ng/dL.
- 10 2. La composición farmacéutica oral según la reivindicación 1, en la que el al menos un tensioactivo hidrófilo comprende Cremophor RH 40 (trihidroxistearato de polioxietilenglicerol).
- 15 3. La composición farmacéutica oral según la reivindicación 1, en la que el al menos un tensioactivo lipófilo comprende ácido oleico.
4. La composición farmacéutica oral según la reivindicación 1, en la que el undecanoato de testosterona se solubiliza en un vehículo sustancialmente libre de etanol.
- 20 5. La composición farmacéutica oral según la reivindicación 1, que comprende 15 a 17% en peso del al menos un tensioactivo hidrófilo.
- 25 6. La composición farmacéutica oral según la reivindicación 1, que comprende 50 a 55% en peso del al menos un tensioactivo lipófilo.
7. Una composición farmacéutica que comprende undecanoato de testosterona solubilizado en un vehículo que comprende al menos un tensioactivo lipófilo y al menos un tensioactivo hidrófilo, en una proporción de tensioactivo lipófilo total a tensioactivo hidrófilo total (p/p) dentro del intervalo de aproximadamente 6:1 a 3,5:1, para dar una concentración promedio de testosterona en suero, en estado constante, dentro del intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.100 ng/dL, en donde dicho undecanoato de testosterona solubilizado comprende 18 a 22% en peso de la composición, y en donde la composición se usa en un método para tratar la deficiencia de testosterona o sus síntomas, que comprende administrar por vía oral una cantidad efectiva de la composición farmacéutica a un sujeto afectado por deficiencia de testosterona o sus síntomas.
8. La composición farmacéutica para usar en el método según la reivindicación 7, en donde la composición se administra una vez al día.
9. La composición farmacéutica para usar en el método según la reivindicación 7, en donde la composición se administra dos veces al día.
- 30 10. Una composición farmacéutica oral que comprende:
- 18 a 22% en peso de undecanoato de testosterona solubilizado;
 - 50 a 55% en peso de al menos un tensioactivo lipófilo; y
 - 15 a 17% en peso de al menos un tensioactivo hidrófilo;
 - 10 a 15% en peso de una mezcla de aceite de semillas de borraja y aceite de menta piperita.
- 35 11. La composición según la reivindicación 10, en la que dicho tensioactivo hidrófilo es Cremophor RH 40.
12. La composición según la reivindicación 10, en la que dicho tensioactivo lipófilo es ácido oleico.
- 40 13. La composición farmacéutica oral según la reivindicación 10, que comprende:
- 19,8% en peso de undecanoato de testosterona solubilizado;
 - 51,6% en peso de ácido oleico;
 - 16,1% en peso de Cremophor RH 40;
 - 10% en peso de aceite de semillas de borraja;
 - 2,5% en peso de aceite de menta piperita; y
 - 0,03% en peso de BHT.
- 45 14. La composición según la reivindicación 10, en la que la proporción de tensioactivos lipófilos a tensioactivos hidrófilos es de aproximadamente 4:1.

Figura 1

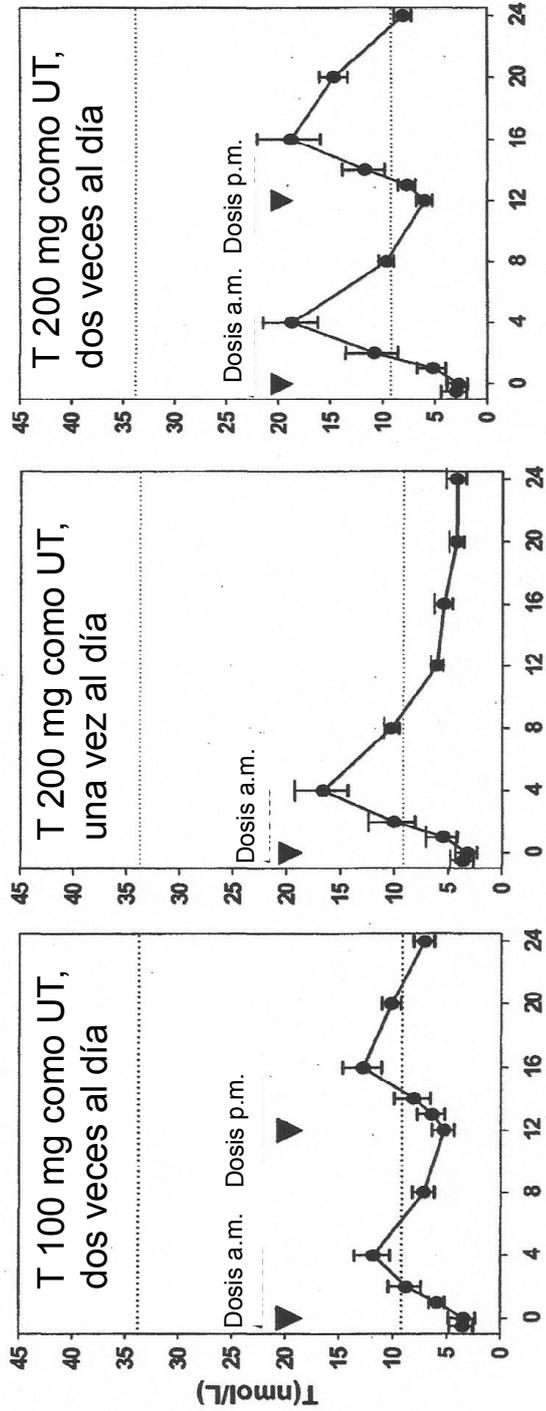


Figura 2

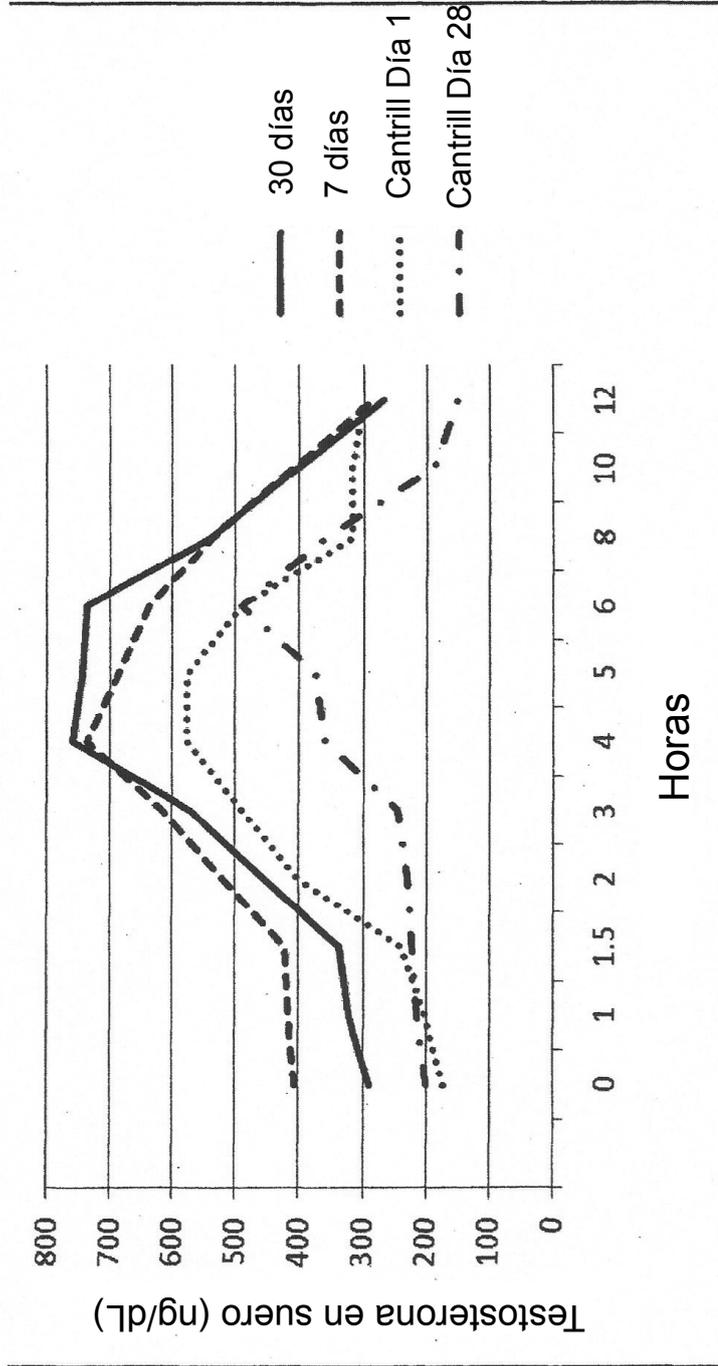


Figura 3

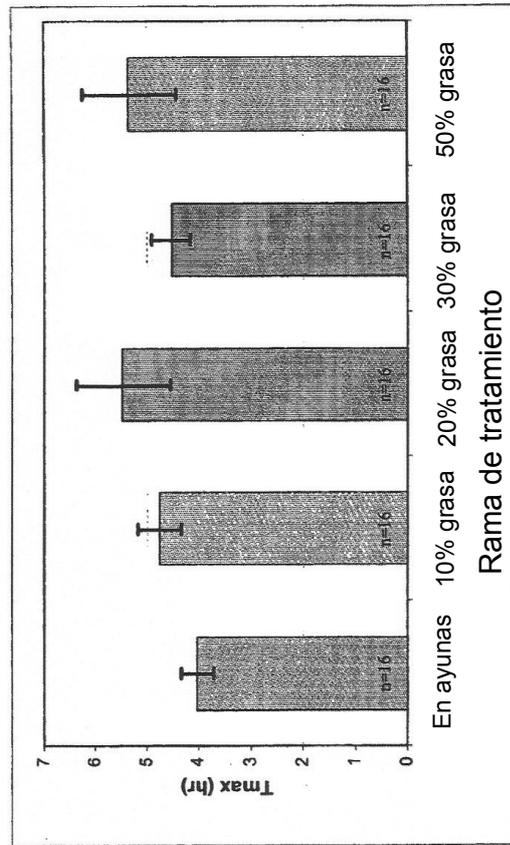


Figura 4

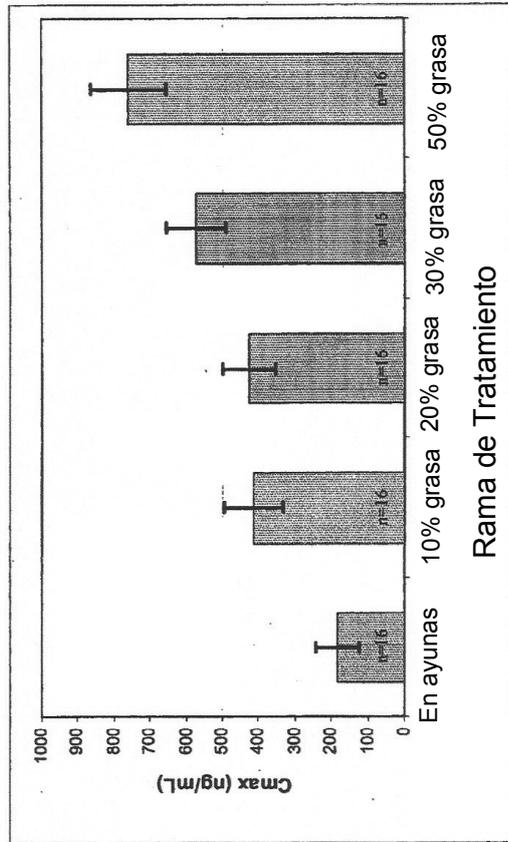


Figura 5

