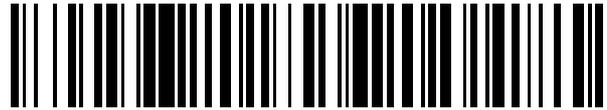


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 582**

51 Int. Cl.:

A61K 31/568 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2011 E 11754615 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2605778**

54 Título: **Soluciones de testosterona para el tratamiento del déficit de testosterona**

30 Prioridad:

16.08.2010 GB 201013701

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

02.07.2015

73 Titular/es:

**INNOTESTO BVBA (100.0%)
Grootreesdijk 22
2460 Kasterlee, BE**

72 Inventor/es:

**MERKUS, FRANCISCUS, WILHELMUS,
HENRICUS, MARIA**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 539 582 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

Soluciones de testosterona para el tratamiento del déficit de testosterona

- 5 La presente invención se refiere al tratamiento del déficit de testosterona por administración oromucosa de soluciones de testosterona a bajas dosis.

Antecedentes de la invención

- 10 La testosterona es la hormona androgénica principal, que desempeña un papel clave en la fisiología del hombre normal, esencial para la masa muscular, la masa ósea, la libido, la potencia y la espermatogénesis. Se producen aproximadamente 6 mg de testosterona al día en los testículos. En mujeres, pequeñas cantidades de testosterona son esenciales para la función sexual, la densidad ósea, la masa muscular, la función cognitiva y el estado anímico.

- 15 La testosterona (T) se metaboliza en dihidrotestosterona (DHT) por la enzima 5-alfa-reductasa. En hombres normales, la proporción de DHT/T es de aproximadamente 0,10-0,15. También se han notificado como normales proporciones de DHT/T entre 0,05-0,33. Diver M.J. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 3-12 y Diver M. J. *et al. Clin. Endocrinology* 2003; 58: 710-717 notifican que la testosterona en suero total presenta un ritmo circadiano, encontrándose las concentraciones más altas por la mañana y las más bajas por la noche, con una disminución de al menos 43 % del pico con respecto al nivel de testosterona más bajo.

- 20 Los niveles en suero de testosterona normales en hombres están aproximadamente entre 10-35 nmol/litro. De acuerdo con los valores de laboratorio que se usan en los Estados Unidos, estos son de 300-1000 ng/dl (de 3-10 ng/ml).

- 25 En las mujeres se producen solamente cantidades de testosterona muy pequeñas, variando los valores normales entre 0,2-3 nmol/l (= 6 - 90 g/dl). Como referencia: 1 ng/ml de testosterona = 3,47 nmol/l, 1 nmol/l de testosterona = 0,288 ng/ml, y 1 ng/dl de testosterona = 0,0347 nmol/l.

- 30 La testosterona se secreta en hombres sanos en un patrón pulsátil, con una frecuencia de aproximadamente 13 pulsos por día. Los niveles de pulso máximos pueden alcanzar valores de 31,5 nmol/l (J. Clin. Endocrin. Metab. 1987; 65: 929-941).

- 35 El hipogonadismo es un término que indica una función disminuida de las gónadas (testículos, ovarios). En el hipogonadismo en hombres, resultante de una variedad de afecciones fisiopatológicas, la producción de testosterona en los testículos es insuficiente, es decir, los niveles de testosterona en suero son inferiores a 10 nmol/l (inferiores a 300ng/dl). Los niveles de testosterona bajos están relacionados con una serie de cambios fisiológicos, tales como una disminución en el interés por el sexo, impotencia, reducción de masa corporal magra, densidad ósea disminuida, niveles de energía y estado anímico decaídos. Incluso, se ha sugerido una relación entre la testosterona baja en hombres mayores y una mayor mortalidad en estudios recientes.

- 40 El hipogonadismo se clasifica en uno de tres tipos. En el hipogonadismo primario las concentraciones de testosterona en suero bajas están causadas por disfunción testicular. En el hipogonadismo secundario, los testículos no reciben la señal correcta de algunas hormonas cerebrales para producir testosterona.

- 45 La tercera causa de hipogonadismo está relacionada con la edad. El hombre experimenta una disminución lenta pero continua en el promedio de los niveles de testosterona en suero después de aproximadamente los 20 a los 30 años. Además, la concentración en suero de la SHBG (globulina de unión a hormonas sexuales) aumenta a medida que el hombre envejece, con la consecuencia de que la disminución en la testosterona biodisponible y libre es mayor en comparación con los niveles de testosterona totales. A medida que el hombre envejece, el ritmo circadiano (variación diurna) de la concentración de testosterona puede desaparecer. El déficit de testosterona en el hombre adulto puede conducir a disfunción sexual, libido disminuida, pérdida de masa muscular, disminución de densidad ósea, estado anímico depresivo y disminución de la función cognitiva. Esta afección fisiológica se denomina hipogonadismo geriátrico, o "menopausia masculina".

- 50 En la terapia actual, por administración oral, parenteral, transdérmica o bucal, se usan dosis muy altas de testosterona.

- 55 La terapia oral de testosterona carece de eficacia porque la testosterona se metaboliza ampliamente durante el primer paso por el hígado antes de alcanzar la circulación sanguínea sistémica (efecto de primer paso). Generalmente se usan inyecciones intramusculares de ésteres de testosterona, pero el dolor local, la tolerabilidad y los niveles altos no fisiológicos en los primeros días/semanas después de inyección son inconvenientes graves de este tratamiento. El dolor local se atribuye a los grandes volúmenes inyectados, mientras que la ayuda requerida de los profesionales sanitarios hace que las inyecciones sean inconvenientes y costosas. Estas desventajas también son válidas para los gránulos implantados.

La administración transdérmica, usando parches y geles, tiene la ventaja de que se impide el efecto del primer paso y el tratamiento no es doloroso. También se reduce el riesgo de niveles de testosterona demasiado elevados asociados con inyecciones. Las reacciones dérmicas locales comunes con parches y otros inconvenientes tales como inflexibilidad a la dosis y visibilidad, sin embargo conducen a una alta tasa de discontinuidad. Todos los geles, normalmente prescritos para hombres hipogonadales, contienen aproximadamente 50 mg de testosterona por unidad de dosis de los cuales solamente un pequeño porcentaje se absorbe realmente después de la permeación a través de la piel. Una gran parte de la testosterona permanece en la piel, con el posible riesgo de transferencia a la piel de otras personas (mujeres, niños) cuando se pone en contacto piel con piel. La cantidad de testosterona no absorbida desaparece en el entorno, haciendo que estas formulaciones sean productos no ecológicos. Un efecto secundario común es la irritación dérmica local, probablemente debida a un contenido de etanol muy alto de dichas formulaciones.

También se dispone de comprimidos bucales (Striant™). Éstos se adhieren a las encías y a la mejilla interna, contienen 30 mg de testosterona por comprimido y deben administrarse cada 12 horas. Sin embargo, también este producto tiene graves inconvenientes. Dos veces 30 mg al día, en total 60 mg a las 24 horas, es una dosis muy alta de testosterona, teniendo en cuenta que un hombre sano produce únicamente 6 mg de testosterona al día.

El documento WO 97/38663 divulga una pulverización bucal y cápsulas masticables que usan un disolvente no polar tal como el migliol. Se ilustran composiciones que suministran 4 mg de testosterona/activación para la pulverización (ejemplo 3) y 5 mg por cápsula masticable (ejemplo 7).

El documento US 6.110.486 divulga una pulverización bucal similar y cápsulas masticables para compuestos biológicamente activos tales como la testosterona. Las formulaciones en pulverización contienen del 1 - 20 % del principio activo en un disolvente polar tal como polietilenglicol de bajo peso molecular, alcoholes, polioliol y también agua. Se ilustran formulaciones en pulverización que suministran 3 mg de testosterona/activación y, en particular, dichas formulaciones contienen el 65 % de polietilenglicol. Este último tiene características olorosas y un sabor amargo, picante en la boca, haciendo que las formulaciones basadas en estos ingredientes sean poco tolerables, en particular para el uso frecuente.

El documento US 2005/0180923 divulga pulverizadores bucales y cápsulas masticables para compuestos biológicamente activos tales como la testosterona. Las formulaciones en pulverizador usan un disolvente polar o no polar y pueden contener un propulsor.

El documento US 4596795 enseña que la disolución rápida y completa de las preparaciones de testosterona en la boca, conseguidas por derivados de ciclodextrina hidrófilos, permite una absorción eficaz de testosterona en la circulación sistémica de los hombres. Se encontró que, únicamente los complejos de testosterona de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) y poli-beta-ciclodextrina eran eficaces, mientras que se encontró que la beta-ciclodextrina era ineficaz. Además la heptakis-2,6-O-dimetil-beta-ciclodextrina en complejos parece tener solo un efecto marginal sobre la absorción de la testosterona.

Estudios adicionales, que usaban comprimidos de testosterona sublinguales formando complejos con HPBCD, mostraron que a una dosis de 5 mg, se conseguía una concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de testosterona (85,4 nmol/l) en 20 min (Stuenkel, *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metabolism 1991; 72: 1054-1059). En otros estudios que usaban comprimidos sublinguales de Testosterona-HPBCD de 5 mg, (J. Clin. Endocrinol. Metabolism 1996; 81: 3654-3662) se notificaron niveles de $C_{m\acute{a}x}$ de 45 nmol/l 30 minutos después de la dosis, y Salehian, *et al.* (J. Clin. Endocrinol. Metabolism 1995; 80: 3567-3575) midieron niveles pico de 35-45 nmol/l, 20 minutos después de dosis sublinguales de 2,5 y 5 mg.

El documento EP 1872774 enseña una composición para administración transmucosa oral y sus usos. Esta comprende un complejo soluble en agua de testosterona y un derivado de ciclodextrina, siendo la cantidad de testosterona en la composición de 0,01 - 7 mg. Se ilustra un disco de papel de filtración para uso sublingual que contiene 5 mg de testosterona en un complejo HPBCD. No se realiza diferenciación entre las ciclodextrinas, aunque el documento US 4596795 divulga, como se ha indicado anteriormente, que la beta-ciclodextrina y los complejos de ciclodextrina 2,6-beta-dimetilada con testosterona carecen de eficacia.

En la 2,6-O-dimetil-beta-ciclodextrina los grupos 2- y 6-hidroxi de las unidades de glucopiranosido están metilados. En la presente invención, se usa ciclodextrina beta-metilada al azar, también denominada RAMEB, en la que aproximadamente 1,5 - 2,0 de los grupos hidroxilo de las unidades de glucopiranosido están metilados. La RAMEB, comercialmente disponible como Cavasol W7M, es mucho más fácil de producir, aunque las constantes de unión con fármacos y la solubilidad en agua son las mismas que las del 2,6-O-dimetil-beta-ciclodextrina (Martin, E. *et al*; J. Drug Targeting 1998: 6: 17-36).

El documento WO 90/01320 describe complejos de beta-ciclodextrinas, ramificadas con unidades de anhidroglucosa, con un esteroide, incluyendo testosterona, que tiene solubilidad en agua aumentada.

El documento WO 2005/044273 describe formulaciones de hormonas sexuales nasales que comprenden un componente lipófilo y un emulsionante en una cantidad suficiente para generar una emulsión *in situ*. Según la página web clinicaltrials.gov, NCT00975650, está en desarrollo una formulación de este tipo, que comprende testosterona al 2 % en aceite de ricino, un tensioactivo y dióxido de silicio coloidal, que usa dosis de 8, 11 y 14 mg de testosterona por vía intranasal.

El documento WO 00/21503 también divulga una composición nasal de testosterona comprende una solución acuosa de 20 litros que contiene 43,92 g de testosterona y 418,92 g de RAMEB, que corresponde a una solución acuosa nasal de 2,2 mg de testosterona/ml en RAMEB al 2,1 % (GS = grado de sustitución 1,7). No se proporciona más información.

Una razón terapéutica para individualizar la terapia de complemento de testosterona es la expectativa de que, en el futuro próximo, el aumento del conocimiento del polimorfismo del receptor de andrógenos y las características metabólicas individuales demostrarán ser relevantes al establecer los niveles de testosterona diana en pacientes individuales, debido a que los pacientes con receptores insensibles, por ejemplo, necesitan niveles en suero más altos de los normales y los bajos metabolizadores requieren una dosis de testosterona más baja que los metabolizadores más rápidos.

Ninguna de las estrategias de tratamiento actuales es satisfactoria, ya que se usan dosificaciones muy altas y obviamente necesarias, para conseguir que una pequeña cantidad de testosterona en mg se absorba realmente en la circulación general. La cantidad de testosterona en las composiciones de la técnica anterior es muy alta, muchas veces más alta, y a menudo de 5-10 veces más alta que la divulgada en la presente invención.

Ninguna de las composiciones de la técnica anterior divulga un aumento controlado proporcional con respecto a la cantidad de testosterona administrada por una administración oromucosa sencilla o múltiple una dosis baja de testosterona.

En la técnica anterior tampoco se enseña la titulación (ajuste y selección) de la dosis requerida de testosterona para controlar el nivel en suero de testosterona para mantener esta entre los valores fisiológicos normales, sin sobredosis. No se ha descrito ninguna terapia que ofrezca la posibilidad de adaptar la dosis y la frecuencia de dosificación cada día.

Es un objeto de esta invención proporcionar una dosis y frecuencia de dosificación que se ajuste para cada paciente individual, imitando, por lo tanto, el ritmo circadiano y la secreción pulsátil fisiológica de la testosterona y manteniendo los niveles de testosterona a las 24 h dentro del intervalo de 10-35 nmol/l (en pacientes masculinos).

Un objeto adicional es proporcionar formulaciones de dosis bajas que den niveles de testosterona suficientemente altos. Este, al contrario que para las opciones de tratamiento actualmente disponibles, que usan altas concentraciones, necesita que se alcancen unos pocos mg de testosterona realmente absorbida en la circulación sistémica al día.

Otro objeto, es proporcionar un aumento controlado de los niveles de testosterona proporcional a la cantidad de testosterona administrada.

Sumario de la invención

La presente invención busca complementar o imitar los niveles fisiológicos de testosterona, el patrón pulsátil y el ritmo circadiano (variación diurna) en un sujeto masculino, con los niveles más altos por la mañana y los más bajos por la tarde.

La presente invención, se refiere a soluciones oromucosae de testosterona a dosis bajas con una absorción sorprendentemente buena y constante, que permite titular la dosis de testosterona óptima para controlar el nivel de testosterona en el paciente individual. El régimen de dosificación puede adaptarse individualmente ya sea por la dosis como tal, el volumen y número de las administraciones o la frecuencia de administraciones diarias.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención como se define en lo sucesivo en el presente documento, se proporciona una solución de 0,1 - 1 % (p/v) de testosterona para su uso en el tratamiento de niveles de testosterona disminuidos en un sujeto masculino por administración mediante vía oromucosa de dosis de dicha solución, comprendiendo cada dosis 0,1 - 1 mg de testosterona, ocasionando de este modo un aumento de los niveles de en suero sanguíneo de testosterona, que es proporcional a la cantidad de testosterona administrada.

En un aspecto adicional se proporciona una solución de 0,1 - 1 % (p/v) de testosterona para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de niveles de testosterona disminuidos en un sujeto masculino por la administración mediante vía oromucosa de dosis de dicha solución, comprendiendo cada dosis 0,1 - 1 mg de testosterona, por lo tanto, ocasionando un aumento de los niveles en suero sanguíneo de testosterona que es proporcional a la cantidad testosterona administrada.

- 5 La invención también proporciona un método de tratamiento de los niveles de testosterona disminuidos en un sujeto masculino, comprendiendo dicho método el aumento controlado del nivel de testosterona en suero por la administración de dosis de 0,1 – 1 mg de testosterona usando una solución de testosterona de 0,1 - 1 % (p/v) en el que dicha dosis se administra por vía oromucosa y dicho aumento es proporcional a la cantidad de testosterona administrada.
- En una realización, dicho aumento controlado está entre aproximadamente de 2 a 5 nmol/l, por cada 0,1 mg de testosterona administrada.
- 10 En un aspecto adicional se proporciona un método de tratamiento de los niveles de testosterona disminuidos en un sujeto masculino, comprendiendo dicho método el aumento controlado de nivel en suero de testosterona por la administración de dosis de 0,1 - 1 mg de testosterona usando una solución de testosterona de 0,1 - 1 % (p/v), en el que dichas dosis se administran por vía oromucosa, en el que una dosis de 100 µg de testosterona, o un múltiplo de la misma, es eficaz para ocasionar un aumento del nivel en suero de testosterona de 2-5 nmol/l, o un múltiplo del mismo, en dicho sujeto masculino. En una realización dicho aumento se realiza a los 15-45 minutos. En una realización adicional, la administración de este tipo se realiza por la mañana. Este método también puede aplicarse para imitar el perfil diario circadiano (= diurno) de los niveles de testosterona.
- 15 En una realización se administra una cantidad de aproximadamente 10-500 µl de solución de testosterona al sujeto masculino.
- 20 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método de tratamiento del déficit de testosterona, cuyo método comprende el aumento controlado del nivel en suero de testosterona administrándola por vía oromucosa a un sujeto masculino que padece de déficit de testosterona, cada 1-4 horas, mientras que el paciente esté despierto, una dosis de aproximadamente 10-500 µl de una solución que comprende de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 1000 µg de testosterona.
- 25 En otra realización se proporciona una solución de 0,1 - 1 % (p/v) de testosterona para su uso en el tratamiento de, o en un método de tratamiento de, una enfermedad o síntoma asociado con niveles endógenos deficitarios de testosterona; comprendiendo dicho tratamiento o método administrar por vía oromucosa a un paciente humano que padece de un déficit de testosterona una dosis de aproximadamente 10 – 500 µl de dicha solución que comprende de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 1000 µg de testosterona. En una realización particular, dicho uso o método de tratamiento comprende administrar dicha solución de testosterona cada 1 - 4 horas, en particular, cuando el paciente está despierto.
- 30 En una realización, la solución de testosterona usada contiene del 0,1 al 0,9 % (p/v) o del 0,1 al 0,5 % (p/v) de testosterona.
- 35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una solución acuosa para administración oromucosa, comprendiendo dicha solución aproximadamente del 0,1-1 %, en particular del 0,1 - 0,9 % o del 0,1 a 0,5 % (estando todos los porcentajes en p/v) de testosterona, en un disolvente acuoso que comprende un agente formador de complejo de beta-ciclodextrina metilada para dicha testosterona.
- 40 En otro aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una solución no acuosa para administración oromucosa, comprendiendo dicha solución del 0,1 - 1 % p/v, en particular del 0,1 - 0,9 % o del 0,1 a 0,5 % (estando todos los porcentajes en p/v) de testosterona en un disolvente no acuoso que comprende de aproximadamente del 4-25 % v/v de un alcohol C2-C5 y un disolvente no acuoso.
- 45 De acuerdo con otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una solución acuosa que comprende aproximadamente del 0,1-1 % p/v de testosterona en un disolvente acuoso que comprende un agente complejante de dicha testosterona para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o síntoma asociado con niveles endógenos deficitarios de testosterona como se ha mencionado anteriormente; comprendiendo dicho método administrar por vía oromucosa a un paciente humano que padece un déficit de testosterona cada 1-4 horas mientras que el paciente está despierto una dosis de aproximadamente 10-500 µl de dicha solución que comprende de 10 µg a 1000 µg de testosterona.
- 50 En una realización, la invención se refiere a una solución acuosa para administración oromucosa que comprende del 0 - 15 % de etanol (p/v); del 0,1 - 1 % o del 0,1 - 0,9 % (p/v) de testosterona formando un complejo en la beta-ciclodextrina metilada al azar que tiene un grado de sustitución que está en el intervalo de aproximadamente 1,5 a 2,0; y agua.
- 55 En otra realización, la invención se refiere a una solución no acuosa para administración oromucosa que comprende del 0,1 - 1 %, o del 0,1 - 0,9 % (p/v) de testosterona, del 0 - 15 % de etanol (p/v) y miristato de isopropilo.
- 60 De acuerdo con otro aspecto adicional, se proporciona una solución no acuosa que comprende del 0,1 - 1 % (p/v) de
- 65

testosterona y un disolvente no acuoso que comprende aproximadamente del 4 - 35 %, o aproximadamente del 4 - 25 %, (v/v) de un alcohol C2-C5 y un disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable distinto de dicho alcohol, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o síntoma asociado con niveles endógenos deficitarios de testosterona como se ha indicado anteriormente; comprimiendo dicho método administrar por vía oromucosa a un paciente humano que padece un déficit de testosterona cada 1-4 horas, mientras que el paciente está despierto una dosis de 10-500 μ l de dicha solución que comprende de aproximadamente 10 μ g a 1000 μ g de testosterona.

Descripción detallada de la invención

10 Cualquier referencia citada en el presente documento se incorpora por referencia en su totalidad.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un ser humano. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente.

15 El término "nivel" y las expresiones "nivel en suero", "nivel en suero sanguíneo", "nivel en plasma" y "nivel en plasma sanguíneo" se usan indistintamente en el presente documento.

20 La expresión "al mismo tiempo que el paciente está despierto" tiene el significado generalmente conocido y en particular significa el periodo del día durante el cual un individuo está consciente y participa en una respuesta cognitiva coherente y conductual con el mundo externo. Estar despierto es lo contrario del estado de estar dormido en el que la mayoría de los estímulos externos en el cerebro están excluidos del procesamiento neuronal. En la mayoría de la población adulta, esto representa el periodo entre aproximadamente las 6-8 am y aproximadamente las 22-24 pm.

25 La expresión "alcohol C2-C5" se refiere a alcoholes que tienen de dos a cinco átomos de carbono. Subgrupos particulares de estos son aquellos que tienen alcoholes monohídricos saturados C2-C5 ramificados o no ramificados tales como por ejemplo etanol, 1-propanol, isopropanol o alcoholes dihidricos tales como propilenglicol o alcoholes trihidricos tales como glicerol.

30 Cuando se hace referencia testosterona, significan la propia testosterona significa así como los ésteres farmacéuticamente aceptables (por ejemplo los ésteres de enantato, undecanoato, propionato, cipionato, decanoato, fenilpropionato, isocaproato, etc.). Cuando se menciona una cantidad, porcentaje en peso (p/v) o intervalo de cantidades o porcentajes en peso de testosterona, dicha cantidad, porcentaje, cantidades o porcentajes se refieren a la testosterona pura y en caso de usar ésteres, éstos tienen que recalcularse usando la proporción de los pesos moleculares del éster con respecto a la testosterona pura para representar la cantidad equivalente del éster farmacéuticamente aceptable usado.

35 La expresión "grado de sustitución" usada en relación con ciclodextrinas, se refiere al número promedio de grupos hidroxil sustituidos por unidades de glucopiranosido.

40 El término "aproximadamente" cuando se usa con respecto a un valor numérico, tiene el significado generalmente entendido en la técnica en cuestión. En determinadas realizaciones el término aproximadamente puede estar fuera o puede interpretarse que significa el valor numérico ± 10 %; o ± 5 %; o ± 2 %; o ± 1 %.

45 Las soluciones de testosterona de la invención se administran por vía oromucosa, es decir por vía bucal y/o sublingual. Las soluciones pueden auto administrarse convenientemente por el paciente o administrarse por un médico tal como un médico o un profesional de la enfermería.

50 Las soluciones de la invención pueden administrarse en una administración sencilla o múltiple, lo que significa que una determinada cantidad de testosterona se administra a la vez o en una o más subdosis. Por ejemplo, puede administrarse una bocanada de una solución pulverizadora, que representa la dosis completa deseada, o una, dos o más bocanadas de una dosis más pequeña a administrar, preferentemente una muy poco después de la otra.

55 La cantidad de testosterona a administrar típicamente se determina después de medir las concentraciones en suero de testosterona. Dependiendo de los resultados de estas mediciones, el médico puede decidir prescribir una solución de testosterona de menor o mayor concentración y el régimen de dosificación puede adaptarse individualmente mediante cualquiera de las dosis como tal, o el volumen de las administraciones o número de administraciones o frecuencia de administraciones diarias.

60 Las soluciones de la invención pueden administrarse múltiples veces al día, por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis veces al día. En particular, pueden aplicarse múltiples administraciones en periodos de tiempo regulares, por ejemplo cada hora o cada dos, tres, cuatro o seis horas.

65 Las soluciones de la invención pueden administrarse durante el día, mientras que el paciente está despierto, o al cabo de 0-6 horas después de que se despierte.

En particular, las soluciones pueden administrarse en una cantidad predeterminada mediante diversas administraciones seleccionadas de tal manera que los niveles de testosterona en suero sanguíneo resultantes imitan el nivel del ritmo circadiano de la testosterona. Esto último puede implicar un rápido aumento a su punto más elevado en el periodo matinal en circunstancias normales y posteriormente una disminución a su punto más bajo por la tarde.

En una realización, las soluciones de testosterona se administran en intervalos regulares durante el día, por ejemplo intermitentemente en un periodo tiempo que está en el intervalo de 1 a 4 horas, en particular en intervalos de tiempo iguales, por ejemplo en intervalos de aproximadamente 1, o 2, o 3 o 4 horas, o cualquier intervalo de tiempo entre estos valores. Las soluciones de testosterona de la invención pueden administrarse cuando el paciente está despierto, por ejemplo durante las horas de la mañana.

En algunas realizaciones, pueden administrarse aproximadamente de 4 - 10 dosis de las soluciones de la invención al día. Idóneamente, puede administrarse una dosis de dichas soluciones al paciente cada 2 - 4 horas, preferentemente cada 2 - 3 horas durante las horas de la mañana. Por ejemplo, el paciente puede recibir de 2 - 3 dosis por la mañana y si fuera necesario 2 - 3 dosis adicionales por la tarde para imitar el patrón pulsátil normal del paciente y la variación circadiana y para mantener el nivel de testosterona y la proporción de DHT/T dentro del intervalo normal. Los niveles normales de testosterona en suero pueden mantenerse a lo largo del día, dado que el paciente puede administrar una o más pulverizaciones cada 2, 3 o 4 horas para titular el complemento de testosterona a cualquier nivel deseado o requerido. En pacientes con una eliminación lenta de testosterona o en pacientes que requieren solo un complemento de testosterona minoritario o temporal el número de dosis de dichas soluciones administrado al día puede ser menor de cuatro, es decir, una, dos o tres dosis diarias.

Idóneamente, las soluciones de la invención pueden administrarse en una base regular a un sujeto masculino a lo largo del día para suministrar una cantidad de testosterona en el intervalo de 0,1 mg - 1 mg por dosis. Cada dosis puede comprender de aproximadamente 50 - 1000 µg de testosterona, en particular de aproximadamente 50 - 750 µg o de aproximadamente 100 - 500 µg, por ejemplo 100 µg, 200 µg, 250 µg, 500 µg, o una dosis dentro del intervalo entre estos valores.

Cada dosis puede comprender de aproximadamente 10 - 250 µl de una solución de la invención, idóneamente de 25 - 100 µl, o de 25 - 50 µl, por ejemplo 25 µl o 50 µl. Cuando la solución se administra en forma de un pulverizador, cada dosis puede comprender una o más bocanadas del pulverizador, dependiendo de la cantidad a administrar y del volumen de cada bocanada.

En algunas realizaciones, una dosis de 25 - 50 µl de dicha solución puede comprender de 100 - 250 µg de testosterona; o una dosis de aproximadamente 100 µl puede comprender de 100 - 500 µg de testosterona.

Se ha descubierto que para cada 100 µg de testosterona aplicada por vía oromucosa según la presente invención, se obtiene como resultado un aumento en la concentración de testosterona en suero de entre aproximadamente 1 nmol/l a 7 nmol/l, en particular de entre aproximadamente 1,5 nmol/l a 5 nmol/l, o de entre aproximadamente 2 nmol/l a 5 nmol/l. Por ejemplo, con una dosis oromucosa de testosterona de 50 - 100 µg de testosterona, puede obtenerse un aumento en el nivel en suero de testosterona de 1 - 5 nmol/l, por ejemplo un aumento medio en el nivel de suero de testosterona de aproximadamente 3 nmol/l por cada 0,1 mg de dosis de testosterona administrada, o de aproximadamente 15 nmol/l por cada 0,5 mg de dosis de testosterona administrada. En una realización, se obtiene un aumento controlado en el intervalo de aproximadamente 0,75 - 3 nmol/l, por ejemplo aproximadamente 0,75 o 1,5 o 3 nmol/l, administrando por vía oromucosa una dosis de testosterona de aproximadamente 25 o 50 o 100 µg de testosterona.

Además, después de la administración, se consigue un aumento en el nivel de testosterona en suero al cabo de un corto periodo de tiempo, por ejemplo al cabo de aproximadamente 15 a 45 minutos, o al cabo de aproximadamente 15 a 30 minutos, o al cabo de aproximadamente 15 a 20 minutos.

Por consiguiente, el tratamiento puede ajustarse para un sujeto masculino individual (individualizarse) ajustando la concentración de testosterona en la solución, el volumen y la cantidad de testosterona aplicada en cada dosis, al mismo tiempo que la frecuencia de dosificación puede titularse para conseguir los niveles de testosterona en suero normales, en particular entre aproximadamente 10-35 nmol/l.

Las soluciones de testosterona de la invención contienen ingredientes que son adecuados para la administración oromucosa, es decir, ingredientes que incluyen disolventes que son no tóxicos o no irritantes. Por lo tanto, los ingredientes y también las soluciones de la invención pueden mencionarse como "farmacéuticamente aceptables".

Las soluciones de la invención para su uso en sujetos masculinos comprenden una concentración del 0,1 % al 1,0 % de testosterona, en particular del 0,1 % al 0,9 % o del 0,1 % al 0,5 % o del 0,1 % al 0,3 % de testosterona, dándose cada porcentaje en el presente documento en p/v.

Las soluciones de la invención pueden administrarse de diversas formas, por ejemplo mediante una pulverización o como gotas. Los dispositivos que pueden usarse son envases multidosis o monodosis (estériles o no estériles) o pulverizaciones monodosis o dispositivos en gotas o cualquier otro envase o bolígrafo a partir del cual puede transferirse un volumen específico de por ejemplo 25 µl, 50 µl, etc. a la cavidad oral. Los dispositivos para administrar las soluciones de testosterona de la invención incluyen frascos de vidrio con un dispositivo pulverizador y cualquier otro dispositivo (con o sin el uso de propulsores) para la administración de volúmenes en el intervalo de 25 µl a 120 µl, por ejemplo 25 µl, 50 µl, 70 µl, 90 µl, 100 µl o 120 µl. Cuando se usa un pulverizador, cualquier tipo de dispositivo conocido en la técnica que tenga una capacidad de aproximadamente 25-200 µl por cada bocanada, por ejemplo, aproximadamente 50, 75, 100, 125, 150, 175 µl, es también aplicable. Los dispensadores en gotas o los bolígrafos dosificadores pueden ser idóneos para administrar las soluciones a la cavidad oral del paciente.

Las soluciones de la invención pueden tener una viscosidad que se selecciona de tal manera que las soluciones pueden administrarse como gotas mediante un dispensador en gotas adecuado. Las soluciones de testosterona de la invención pueden pulverizarse mediante un dispositivo pulverizador adecuado. En este caso las soluciones tienen una viscosidad que se selecciona de tal manera que las soluciones pueden usarse en dicho dispositivo. Las soluciones de testosterona pueden tener por ejemplo una viscosidad por debajo de 100 mPa.s, o por debajo de 10 mPa.s, o por debajo de 5 mPa.s, o por debajo de 1 mPa.s. El límite inferior de la viscosidad puede ser de aproximadamente 0,1 mPa.s, o de aproximadamente 0,5 mPa.s.

En una realización, la solución acuosa de la invención puede consistir en testosterona y un disolvente acuoso.

En una realización, se proporciona una solución acuosa para administración oromucosa, comprendiendo dicha solución de aproximadamente 0,01-1 % p/v, o en particular cualquiera de los intervalos de concentración de testosterona descritos en el presente documento, en un disolvente acuoso que comprenda un agente acomplejante con beta-ciclodextrina metilada al azar para dicha testosterona.

La invención también se refiere a una solución acuosa para administración oromucosa a un sujeto masculino, comprendiendo dicha solución del 0 - 15 %, o del 10 - 15 % de etanol (p/v); del 0,1 - 1,0 % (p/v) de testosterona formando un complejo con beta-ciclodextrina metilada al azar (RAMEB) y agua. La RAMEB en particular tiene un grado de sustitución que está en el intervalo aproximadamente 1,5 a 2,0 o de 1,8 a 2,0. La testosterona también puede estar presente en un intervalo de concentración descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones, el disolvente acuoso puede comprender del 1-10 % p/v de beta-ciclodextrina metilada al azar (RAMEB), preferentemente de aproximadamente del 2,5-10 % p/v, y más preferentemente aproximadamente del 3-5 % p/v. Preferentemente la testosterona se fabrica soluble en agua con aproximadamente 1,5 de 2,5 moles totales o 1,75 de 2,25 moles totales, en particular aproximadamente 2 moles de RAMEB por cada 1 mol de testosterona. Las cantidades relativas a usar en las soluciones acuosas pueden calcularse de la siguiente manera: Testosterona (PM 288): RAMEB (PM 1310) = 288: 2x 1310=100 mg: 910 mg.

El disolvente acuoso puede comprender adicionalmente un alcohol C2-C5 tal como etanol, isopropanol o cualquier otro "alcohol inferior" farmacéuticamente aceptable solo o en combinación. Típicamente, el disolvente acuoso puede comprender 10 o 15 o 20 de cada uno hasta el 25 % v/v de etanol.

El disolvente acuoso puede comprender opcionalmente uno o más excipientes adicionales tales como tensioactivos, agentes reguladores de la viscosidad, potenciadores de la penetración, agentes ajustadores de pH, agentes saporíferos, edulcorantes, fragancias, sales, emolientes, estabilizantes, antioxidantes, agentes antimicrobianos, conservantes y propulsores.

En otro aspecto adicional se proporciona una solución no acuosa para administración oromucosa, comprendiendo dicha solución aproximadamente del 0,1-1,0 %, en particular del 0,1-0,9 % o del 0,01-0,05 %, estando todos los porcentajes en p/v, de testosterona en un disolvente no acuoso que comprende aproximadamente del 4 - 35 % o aproximadamente del 4-25 % v/v de un alcohol C2-C5 u otro disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable. Dicha solución no acuosa puede usarse en un método de tratamiento de una enfermedad o síntoma asociado con niveles endógenos deficitarios de testosterona en un hombre como se ha mencionado anteriormente; comprendiendo dicho método la administración por vía oromucosa a un paciente humano que padece un déficit de testosterona como se describe en el presente documento.

Dicho disolvente no acuoso puede seleccionarse de miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo y otros ésteres de ácidos grasos C8-C22 y alcoholes C2-C6 farmacéuticamente aceptables y aceites vegetales.

Los ácidos grasos C8-C22 comprenden ácidos grasos que tienen de 8 a 22 átomos de carbono tales como, por ejemplo ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico o ácido oleico. Los alcoholes C2-C6 comprenden alcoholes que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, en particular los alcoholes C2-C5 se especifican en el presente documento, así como los homólogos con 6 átomos de carbono, incluyendo también dioles y trioles, tales como etanol, isopropanol, propilenglicol y glicerol. Los ejemplos de aceites vegetales son aceite de sésamo, aceite

de maíz y aceite de oliva.

En algunas realizaciones, el disolvente no acuoso puede comprender miristato de isopropilo e isosorbida de dimetilo.

5 Dicho disolvente no acuoso puede comprender entre aproximadamente del 4 - 35 %, o del 5 - 35 %, o del 6 - 35 %, o del 7 - 35 %, o del 8 - 35 %, o del 9 % - 35 %, v/v, de etanol. En particular, el disolvente no acuoso puede comprender del 5 - 25 % v/v de etanol, preferentemente aproximadamente 10-15 % v/v. El otro disolvente no acuoso puede estar presente en una cantidad suficiente para completar el 100 %.

10 En otra realización, la invención se refiere a una solución no acuosa para administración oromucosa que comprende del 0,01 - 1,0 % (p/v) de testosterona, del 0 - 15 % de etanol (p/v) y miristato de isopropilo hasta el 100 % (p/v).

En algunas realizaciones, la solución no acuosa de la invención puede consistir o consiste esencialmente de testosterona y dicho solvente no acuoso.

15 Las soluciones acuosas y no acuosas de testosterona de la invención también pueden incluir opcionalmente uno o más de otros excipientes tales como, por ejemplo, agentes reguladores de viscosidad, potenciadores de penetración, agentes saporíferos, edulcorantes, fragancias, emolientes, estabilizantes, agentes antimicrobianos, conservantes y propulsores. Por tanto, dicho disolvente no acuoso comprende, por ejemplo, del 10-25 % de etanol en v/v y miristato de isopropilo al 90-75 % v/v más otros excipientes opcionales tales como se ha comentado anteriormente, de tal manera que el total es del 100 % v/v.

20 Para conservar las soluciones de la invención y para aumentar su vida útil, también pueden añadirse uno o más conservantes conocidos en la técnica farmacéutica. Sin embargo, en una solución que comprende más de aproximadamente el 10 % de etanol, por ejemplo en una solución de 10 - 15 % de etanol en v/v, este último actúa como un conservante antimicrobiano eficaz. Esto significa que en la solución no se requiere ningún conservante adicional cuando el etanol está en esta concentración o más elevada. Las soluciones de la presente invención también pueden incluir opcionalmente espesantes, agentes gelificantes o agentes reguladores de viscosidad. Estos ingredientes añadidos para cambiar la viscosidad, también pueden aumentar o disminuir la absorción de la testosterona en la cavidad oral.

25 Puede añadirse un propulsor cuando la solución está adaptada para la administración en forma de pulverización. Los propulsores adecuados incluyen clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno, fluorocarbonos que contienen hidrógeno tales como heptafluoroetano, dimetilfluoropropano, tetrafluoropropano, butano, isobutano, éter dimetílico, éter dietílico y cualquier otro propulsor sin CFC y con CFC. Un propulsor preferido es 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a). La proporción p/p de testosterona con respecto al propulsor es de 5:95 a 25:75, o de 10:90 a 20:70.

35 Pueden incluirse edulcorantes como sacarina sódica en soluciones acuosas y sacarina en soluciones no acuosas y aspartamo o cualquier otro edulcorante farmacéuticamente aceptable, tal como ácido acesulfámico y otros compuestos de oxatiazinona, alitamo, aspartamo de tipo di-y tripéptidos, ciclamato y otros sulfamatos, ácido glucurónico, neotamo, sucralosa y glicirrizinato de monoamonio y sacáridos de tipo xilitol.

40 La invención también se refiere a cualquiera de las soluciones de testosterona para aplicación a sujetos masculinos, descritas en el presente documento como tales. En particular, se proporciona una solución acuosa para administración oromucosa que comprende del 0 - 25 % de etanol (v/v); del 0,1 - 1 % de testosterona (p/v) y beta-ciclodextrina metilada al azar que tiene un grado de sustitución que está en el intervalo aproximadamente 1,5 a 2,0 y agua. Dicha solución puede como alternativa comprender del 10 - 25 % de etanol. También se proporciona una solución no acuosa para administración oromucosa que comprende del 0,1 - 1,0 % de testosterona (p/v), del 0 - 25 % de etanol (v/v) y miristato de isopropilo. Dicha solución acuosa y no acuosa puede comprender del 45 50 0,1 - 0,9 %, como alternativa, de testosterona (p/v) adaptada para cualquiera de las dosis como tal, o para el volumen de los pulverizadores o cantidad de pulverizadores o frecuencia de pulverizador diaria.

55 En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar la disminución de los niveles de testosterona en una mujer administrando una cantidad predeterminada de una solución 0,01 - 1,0 % (p/v) por vía oromucosa, por administración sencilla o múltiple, en uno o más puntos temporales, representando dicha cantidad una dosis de 0,01 - 0,1 mg de testosterona, ocasionando de este modo un aumento de los niveles de testosterona en suero sanguíneo que es proporcional a la cantidad de testosterona administrada.

60 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento de un déficit de testosterona en un sujeto femenino, cuyo método comprende el aumento controlado del nivel de testosterona en suero administrando por vía oromucosa a un sujeto femenino que padece un déficit de testosterona cada 1-4 horas, mientras que la paciente está despierta, una dosis de aproximadamente 10-500 µl de una solución que comprende aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 µg de testosterona.

65 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una solución 0,01 - 1,0 % (p/v) de testosterona para su uso en el tratamiento de la disminución de los niveles de testosterona en una mujer mediante la

administración por vía oromucosa de una cantidad predeterminada de dicha solución, por una administración sencilla o múltiple, representando dicha cantidad una dosis de 0,01 - 0,1 mg de testosterona, por lo cual se produce un aumento de los niveles de testosterona en suero sanguíneo que es proporcional a la cantidad de testosterona administrada.

5 En un aspecto adicional se proporciona una solución del 0,01 - 1,0 % (p/v) de testosterona para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de los niveles de testosterona disminuidos en un sujeto femenino mediante la administración por vía oromucosa de una cantidad predeterminada de dicha solución, por una administración sencilla o múltiple, representando dicha cantidad una dosis de 0,01 - 0,1 mg de testosterona, por lo
10 cual se produce un aumento de los niveles de testosterona en suero sanguíneo que es proporcional a la cantidad de testosterona administrada.

15 La invención también proporciona un método para controlar el nivel de testosterona en suero en un sujeto femenino, comprendiendo dicho método el aumento controlado del nivel de testosterona en suero mediante una administración sencilla o múltiple, de una dosis de 0,01 - 0,1 mg de testosterona en una solución al 0,01 - 1,0 % (p/v), en el que dicha dosis se administra por vía oromucosa y dicho aumento es proporcional a la cantidad de testosterona administrada.

20 En una realización, para el uso en un método de tratamiento de una enfermedad o síntoma asociado con un déficit de niveles endógenos de testosterona como se ha mencionado anteriormente; comprendiendo dicho método administrar por vía oromucosa a una mujer que padece de un déficit de testosterona cada 1-4 horas mientras que la paciente está despierta una dosis de aproximadamente 10-500 µl de dicha solución que comprende aproximadamente 10 µg a aproximadamente 100 µg de testosterona.

25 En una realización, se administra una cantidad aproximadamente 10-500 µl de la solución de testosterona a un sujeto femenino.

30 En una realización, dicho aumento controlado está entre 0,2 - 0,5 nmol/l por cada 0,01 mg de testosterona administrado.

35 En un aspecto adicional, se proporciona un método de tratamiento para tratar los niveles disminuidos de testosterona en un sujeto femenino administrando una cantidad predeterminada de una solución del 0,01 - 1,0 % (p/v) de testosterona por vía oromucosa, mediante una administración sencilla o múltiple, representando dicha cantidad una dosis de 0,01 - 0,1 mg de testosterona, por lo cual se produce un aumento de los niveles de testosterona en suero sanguíneo que es proporcional a la cantidad de testosterona administrada.

40 La invención también proporciona un método para controlar los niveles de testosterona en suero en un sujeto femenino, comprendiendo dicho método el aumento controlado del nivel de testosterona en suero por una administración sencilla o múltiple, en uno o más puntos temporales, de una dosis de 0,01 - 1 mg de testosterona en una solución de testosterona del 0,01 - 1,0 % (p/v), en el que dicha dosis se administra por vía oromucosa y dicho aumento es proporcional a la cantidad de testosterona administrada.

45 Dicho aumento de los niveles de testosterona se produce rápidamente, por ejemplo al cabo de aproximadamente 15 a 45 minutos, o al cabo de aproximadamente 15 a 30 minutos, o al cabo de aproximadamente 15 a 20 minutos después de la administración.

50 Las soluciones de la invención para su uso en sujetos femeninos comprenden una concentración del 0,01 % al 1,0 % de testosterona, en particular del 0,01 % al 0,9 %, o del 0,01 % al 0,1 %, o del 0,01 % al 0,5 %, o del 0,01 % al 0,05 % de testosterona, estando cada porcentaje en el presente documento en p/v.

55 Las soluciones para la aplicación en sujetos femeninos pueden administrarse usando las mismas herramientas y pueden contener los mismos materiales adicionales que las de la aplicación en sujetos masculinos.

Las soluciones de la invención pueden administrarse a sujetos femeninos una vez al día o múltiples veces de manera similar a la descrita para la administración en sujetos masculinos.

60 Según la presente invención, las dosis de las soluciones de la invención pueden aplicarse irregularmente, cuando el paciente está afrontando un síntoma asociado con un déficit de testosterona. La dosis a administrar y el régimen de dosificación puede determinarse basándose en los niveles de testosterona en suero sanguíneo en el sujeto a tratar.

65 La presente invención también proporciona una solución acuosa que comprende testosterona en un intervalo de concentración mencionado en el presente documento, y un disolvente acuoso que comprende beta-ciclodextrina metilada al azar. Dicha solución acuosa puede aplicarse en los usos y métodos descritos en el presente documento.

La RAMEB en estas soluciones acuosas en particular tiene un grado de sustitución que está en el intervalo aproximadamente 1,5 a 2,0 o de aproximadamente 1,8 a 2,0.

5 En otro aspecto adicional se proporciona una solución no acuosa para administración oromucosa, comprendiendo dicha solución aproximadamente del 0,01-1,0 %, en particular del 0,01-0,1 %, o del 0,01-0,09 %, o del 0,01-0,05 %, estando todos los porcentajes en p/v, de testosterona en un disolvente no acuoso que comprende aproximadamente del 4-35 % en v/v de un alcohol C2-C5 y un disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable.

10 La presente invención permite tratar una enfermedad o síntoma asociado con niveles endógenos deficitarios de testosterona y por lo tanto encuentra aplicación en el tratamiento de hipogonadismo primario, secundario o relacionado con la edad, en particular de afecciones asociadas con las mismas tales como enfermedades hipofisarias, disfunción sexual, masa muscular y fuerza muscular reducida, estado anímico deprimido, osteoporosis o función cognitiva reducida o cualquiera de los síntomas asociados con los mismos. Dicho tratamiento puede dar como resultado una mejora, alivio o supresión completa de las enfermedades o síntomas asociados con déficits en los niveles endógenos de testosterona.

15 Las soluciones sujeto de la presente invención pueden usarse en terapia del complemento de testosterona (reemplazo), que muestra una buena absorción oromucosa y eficaz, dando como resultado niveles de testosterona en suero eficaces y careciendo de posibles efectos secundarios.

20 La aplicación oromucosa ajustada de las soluciones de baja dosificación de la invención según las necesidades del sujeto que se trata y opcionalmente se proporciona en múltiples administraciones durante el día, proporciona una herramienta completamente nueva en el tratamiento de sujetos con un déficit de testosterona. Usando las soluciones de la presente invención, cualquier dosis entre 50-1000 µg de testosterona puede administrarse por vía oromucosa en cualquier intervalo de dosis y frecuencia para el tratamiento del hipogonadismo masculino o hipogonadismo pediátrico.

25 Por ejemplo, según la presente invención, es posible elevar un nivel de testosterona bajo en un sujeto masculino a de 5-10 o 20 nmol/l de testosterona de una manera pulsátil controlada administrando dichas soluciones en una dosis de entre 50-1000 µg de testosterona - o entre 100-500 µg o 100-400 µg - en un régimen de dosificación de 1 o 2-10 veces al día para mantener el nivel de testosterona entre 10-35 nmol/l.

30 Los documentos EP 1872774 y US 4596795 no divulgan sus soluciones de pulverización bucal que contengan etanol y un complejo de testosterona-RAMEB, cuyas soluciones según la presente invención muestran una absorción oromucosa sorprendentemente buena al mismo tiempo que se usan bajas dosificaciones de testosterona.

35 Con la presente invención en las soluciones que usan un pulverizador bucal (solución acuosa que contiene 0,9 mg de testosterona-RAMEB) los niveles pico se midieron entre 35-50 nmol de testosterona en sujetos masculinos que tenían un nivel de testosterona de aproximadamente 10 nmol/l al inicio del experimento. Este es un resultado sorprendente, dado que en el documento US 4596795, y en diversos documentos mencionados anteriormente (Stuenkel *et al.*, Wang *et al.*, y Salehian *et al.*) dichos niveles pico se midieron con comprimidos sublinguales que contenían testosterona-HPBCD, que contenía 10 mg, 5 mg y 25 mg de testosterona, demostrando que la absorción oromucosa del complejo con RAMEB, según la solución de la presente invención, es varias veces más eficaz.

45 **Ejemplos**

Todas las formulaciones de los siguientes ejemplos pueden contener adicionalmente del 1-5 % de un saborífero aromático, aproximadamente de 25 mg por 100 ml de sacarina, del 1-10 % de isosorbida de dimetilo y del 1-5 % de xilitol (todos en p/v %) y otros excipientes conocidos en la técnica y generalmente reconocidos como seguros (GRAS) a incluir en los productos oromucosoles.

50 Los dispositivos usados en la aplicación oromucosa experimental de las soluciones de la invención eran frascos de vidrio con un dispositivo pulverizador de Valois, tipo VP7, que permite la administración de volúmenes de 25 µl, 50 µl y 100 µl.

55 Se extrajeron muestras de sangre y se analizaron para detectar los niveles de testosterona en suero usando un inmunoensayo quimioluminiscente (Access Beckman Coulter).

60 **SOLUCIONES ACUOSAS**

Ejemplo 1: Testosterona al 0,4 %

65 Testosterona 400 mg
RAMEB 3,640 g
Etanol 10-25 % (v/v)
Agua 100 ml

100 µl = 400 µg de testosterona

Ejemplo 2: Testosterona al 0,5 %

5 Testosterona 500 mg
 RAMEB 4,6 g
 Etanol al 15 % (v/v)
 Agua 100 ml
 100 µl = 500 µg de testosterona

Ejemplo 3: Testosterona al 0,1 %

15 Testosterona 20 mg
 RAMEB 182 mg
 Etanol 0,6 ml
 Agua 4,4 ml
 Propulsor c.s. hasta 20 ml
 25 µl = 25 µg de testosterona

RESULTADOS EXPERIMENTALES 1

En un voluntario masculino con un nivel inicial de 10-15 nmol/l:

25 100 µl (=500 µg de testosterona) por vía bucal: aumento de 20 nmol/l 30 minutos postdosis. 2x 100 µl (=1000 µg de testosterona) por vía bucal: aumento de 38 nmol/l 30 minutos postdosis.

SOLUCIONES NO ACUOSAS

Ejemplo 4: Testosterona al 0,8 %

30 Testosterona 800 mg
 Etanol al 96 % 12 ml
 Miristato de isopropilo hasta 100 ml
 100 µl = 800 µg de testosterona
 35 25 µl = 200 µg de testosterona

Ejemplo 5: Testosterona al 0,25 %

40 Testosterona 50 mg
 Etanol 96 % 0,3 ml
 Saporífero aromático 200 mg
 Sacarina 1,25 mg
 Miristato de isopropilo 4,7 ml
 Propulsor (tetrafluoretano HFA 134a) c.s. hasta 20 ml
 45 50 µl = 125 µg de testosterona

Ejemplo 6: Testosterona al 0,5 %

50 Testosterona 100 mg
 Etanol 96 % 0,6 ml
 Saporífero aromático 200 mg
 Sacarina 1,25 mg
 Miristato de isopropilo 4,7 ml
 Propulsor (tetrafluoretano HFA 134a) c.s. hasta 20 ml
 55 50 µl = 250 µg de testosterona

RESULTADOS EXPERIMENTALES 2

60 En un voluntario masculino con un nivel de testosterona inicial de 10-15 nmol/l: 100 µl = 800 µg de testosterona por vía bucal: aumento de 36 nmol/l 30 minutos postdosis 50 µl = 400 µg de testosterona por vía bucal: aumento de 18 nmol/l 30 minutos postdosis.

RESULTADOS EXPERIMENTALES 3

El aumento de los niveles de testosterona en suero (nivel de T) 30 minutos después de la administración de una solución bucal por cada 100 µg y por cada 500 µg de testosterona (T).

| | Dosis en µT | aumento por cada 100 µg T nmol/l | aumento por cada 500 µg T nmol/l |
|----|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 1000 | 3,8 | 19 |
| 2 | 500 | 3,6 | 18 |
| 3 | 1150 | 3,1 | 16 |
| 4 | 570 | 4,4 | 22 |
| 5 | 300 | 4,2 | 21 |
| 6 | 125 | 2,7 | 14 |
| 7 | 500 | 2,0 | 10 |
| 8 | 500 | 2,8 | 14 |
| 9 | 570 | 4,0 | 20 |
| 10 | 500 | 3,2 | 16 |
| 11 | 500 | 4,0 | 20 |
| 12 | 500 | 1,9 | 10 |
| 13 | 500 | 3,6 | 18 |
| 14 | 500 | 2,0 | 10 |
| 15 | 400 | 3,0 | 15 |
| 16 | 400 | 2,0 | 10 |
| 17 | 600 | 4,7 | 24 |
| 18 | 600 | 1,9 | 10 |
| 19 | 500 | 3,2 | 16 |
| 20 | 375 | 4,3 | 22 |
| 21 | 375 | 2,4 | 12 |
| 22 | 500 | 1,4 | 7 |
| 23 | 500 | 3,2 | 16 |
| 24 | 500 | 3,2 | 16 |
| | Media (DT) | 3,1 (0,9) | 15,7 (4,6) |

- Los niveles de testosterona se midieron 30 minutos después de administración bucal de la solución de testosterona mediante una bomba pulverizadora con un volumen de pulverización de 25 µl, 50 µl o 100 µl.
- Las soluciones de testosterona oromucosales (bucales, sublinguales) administradas fueron en 17 casos una solución en agua que contenía como constituyente principal testosterona y RAMEB y en 7 casos testosterona en una solución que contenía miristato de isopropilo como excipiente principal. Ambas formulaciones también contenían etanol al 15 % (v/v).
- El aumento medio del nivel de testosterona por 500 µg de T después de 24 aplicaciones fue de 15,7 nmol/l (DT 4,5 nmol/l) sin diferencia estadística entre el aumento medio después de la administración de las formulaciones acuosas (media 15,2 nmol/l) o no acuosas (media 16,7 nmol/l) de testosterona.
- El aumento medio en el nivel de testosterona en suero fue de 3,1 nmol/l (DT 0,9) por cada 0,1 mg de dosis de testosterona administrada y 15,7 nmol/l (DT 4,6) por cada dosis de testosterona de 0,5 mg administrada.

RESULTADOS EXPERIMENTALES 4

En este experimento, los niveles de testosterona en suero se controlaron dentro del intervalo normal de 10-35 nmol/l, imitando la variación diurna con niveles más altos por la mañana y una titulación de la dosis requerida y volumen de la solución de testosterona.

| Muestra | tiempo | testosterona (T) nmol/l | dihidrotestosterona (DHT) nmol/l | proporción DHT/T |
|---------|---------|-------------------------|----------------------------------|------------------|
| D1 | 7:3 am | 11,87 | 0,90 | 0,076 |
| D2 | 8:0 am | 18,56 | 2,24 | 0,120 |
| D3 | 10:0 am | 28,05 | 2,83 | 0,101 |
| D4 | 12:0 am | 28,73 | 3,78 | 0,132 |
| M1 | 7:3 am | 8,72 | 0,67 | 0,077 |
| M2 | 8:0 am | 25,47 | 2,19 | 0,086 |
| M3 | 10:0 am | 25,45 | 2,38 | 0,093 |
| M4 | 12:0 am | 18,81 | 1,89 | 0,100 |

- El voluntario D recibió 500 µg de testosterona (4 x 125 µg T en 4 x 25 µl) como una solución acuosa a las 7:30 am, 9:30 am y 11:30 am.
- El voluntario M recibió 500 µg T (4 x 25 µg) a las 7:30 am y 375 µg T (3 x 25 µl) de la solución acuosa a las 9:30 am y a las 11:30 am.
- Los niveles de dihidrotestosterona en suero se midieron mediante un radioinmunoensayo de extracción

(Diasource).

- En todos los casos, los niveles de testosterona (T) estuvieron dentro del intervalo normal (entre 10-35 nmol/l) y los niveles de dihidrotestosterona (DHT) estuvieron en el intervalo fisiológico normal. La proporción de DHT/T de aproximadamente el 10 % estuvo dentro del intervalo normal (0,05-0,33).

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una solución de testosterona para su uso en el tratamiento del déficit de testosterona en un sujeto masculino mediante administración oromucosa, **caracterizada por que** dicho tratamiento comprende administrar por vía oromucosa una dosis de 10-500 µl de dicha solución a dicho sujeto masculino cada 1-4 horas, administrándose las dosis dos, tres o de 4-10 veces al día, mientras que el paciente está despierto, en la que cada dosis comprende de 100 a 1000 µg de testosterona, y en la que las dosis se administran en forma de un pulverizador, de gotas o mediante un bolígrafo dosificador.
- 10 2. Una solución de testosterona para su uso según la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicho tratamiento comprende administrar 2-3 dosis por la mañana y, si fuera necesario, 2-3 dosis adicionales por la tarde.
- 15 3. Una solución de testosterona para su uso según la reivindicación 1 o reivindicación 2, **caracterizada por que** cada dosis comprende 10-250 µl de dicha solución de testosterona o 25-100 µl de dicha solución de testosterona.
- 20 4. Una solución de testosterona para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizada por que** la solución de testosterona tiene una concentración de testosterona en el intervalo de 0,1-1 % (p/v).
- 25 5. Una solución de testosterona para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el tratamiento de hipogonadismo primario, secundario o relacionado con la edad, o afecciones asociadas con el mismo tales como enfermedades hipofisarias, disfunción sexual, reducción de masa muscular y de fuerza muscular, estado depresivo, osteoporosis o reducción de la función cognitiva.
- 30 6. Una solución acuosa de testosterona para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende 0,01-1 % p/v de testosterona en un disolvente acuoso que comprende un agente formador de complejos de beta-ciclodextrina metilada al azar para dicha testosterona.
- 35 7. Una solución de testosterona acuosa para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, comprendiendo dicha solución 0-15 % p/v de etanol; 0,1-1,0 % p/v de testosterona formando complejo en beta-ciclodextrina metilada al azar; y agua.
- 40 8. Una solución acuosa de testosterona como se reivindica en la reivindicación 7, en la que la beta-ciclodextrina metilada al azar tiene un grado de sustitución en el intervalo de 1,5 a 2,0.
- 45 9. Una solución acuosa de testosterona como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en la que el disolvente acuoso comprende 1-10 % p/v de beta-ciclodextrina metilada al azar.
- 50 10. Una solución acuosa de testosterona como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en la que el disolvente acuoso comprende adicionalmente un alcohol C2-C5 tal como etanol o isopropanol en una cantidad de 10-25 % v/v.
- 55 11. Una solución no acuosa de testosterona para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende 0,1-1,0 % p/v de testosterona en un disolvente no acuoso que comprende 4-35 % v/v de un alcohol C2-C5 y otro disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable.
12. Una solución no acuosa de testosterona para su uso según la reivindicación 11, **caracterizada por que** dicho disolvente no acuoso se selecciona de miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, otros ésteres farmacéuticamente aceptables de ácidos grasos C8-C22 y alcoholes C2-C6 y aceites vegetales.
13. Una solución no acuosa de testosterona para su uso como se reivindica en la reivindicación 11 o en la reivindicación 12, que comprende miristato de isopropilo e isosorbida de dimetilo.
14. Una solución de testosterona no acuosa para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en la que dicho disolvente no acuoso comprende 4-35 % de etanol v/v y otro disolvente no acuoso en una cantidad suficiente para completar al 100 % v/v.
15. Una solución no acuosa de testosterona para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende 0,01-1,0 % p/v de testosterona, 0-15 % de etanol p/v y miristato de isopropilo hasta 100 % v/v.