

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 667**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 5/26 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2012 PCT/US2012/053846**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO2013036563**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2012 E 12758966 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2753313**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de aromatasa**

30 Prioridad:

08.09.2011 US 201161532459 P

26.04.2012 US 201261638588 P

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

25.05.2017

73 Titular/es:

MEREO BIOPHARMA 2 LIMITED (100.0%)

**1 Cavendish Place
London, W1G 0QF, GB**

72 Inventor/es:

**TAYLOR, ANN;
KLICKSTEIN, LLOYD B. y
THAKUR, JEEWAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 613 667 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

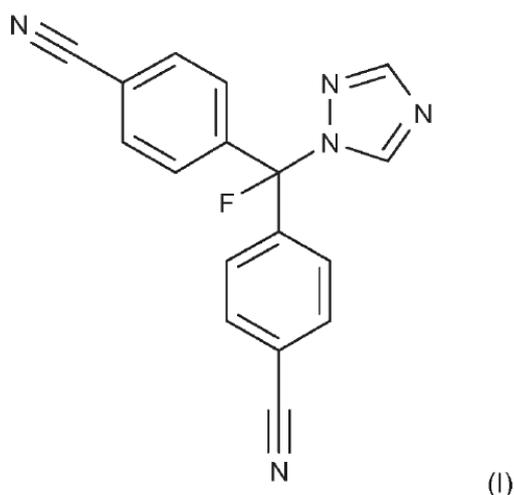
Composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de aromatasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en dosis baja que comprenden como el ingrediente activo el inhibidor de la aromatasa 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo, en un vehículo adecuado. La presente invención se refiere también a un proceso para su preparación y para su utilización como medicamentos.

Antecedentes de la invención

10 El inhibidor de la aromatasa 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo, también conocido como 4-[(α -4-cianofenil)- α -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzoniitrilo o CGP47645, descrito por primera vez en 1992 [EP 490 816 y EE.UU. 5.637.605], tiene la siguiente fórmula estructural (I):



El compuesto 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo es un compuesto cristalino con una forma de fusión endotérmica a 169,5°C. El poder cristalino no es higroscópico y es pobremente soluble en agua.

15 El 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo (CGP47645) es un inhibidor de la aromatasa muy específico y potente que demostró en la presente memoria tener una mayor vida media en seres humanos que el letrozol (Femara®), un inhibidor de la aromatasa comercializado con el cual el CGP47645 está relacionado estructuralmente. Experimentos in vitro con la aromatasa microsomal placentaria humana demostraron un IC₅₀=6 nM. La administración oral de CGP47645 en ratas demostró una T_{1/2} de 75 horas. La exposición expresada como AUC era proporcional a la dosis administrada. En dos modelos experimentales diferentes dependientes de aromatasa, la inhibición de la hipertrofia uterina inducida por androstenediona en ratas y la inhibición de tumores mamarios inducidos por DMBA en ratas, el ED₅₀ era 0,003 mg/kg y 0,01 mg/kg, respectivamente. Estos resultados sugirieron que el CGP47645 es aproximadamente 10 veces más potente que el letrozol.

20 El 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo es un fármaco muy potente y cohesivo que necesita dispensarse en dosis bajas. Tales fármacos requieren de una cuidadosa formulación y producción para producir formas de dosificación orales sólidas con una uniformidad de contenido y estabilidad física aceptables. Es necesario formular el 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo en composiciones farmacéuticas, especialmente en formas de dosificación orales sólidas, tales que los beneficios terapéuticos del compuesto se puedan repartir de forma segura a un paciente que necesite de las mismas.

30 La formulación de medicamentos con baja dosificación puede ser bastante complicada y pueden presentarse problemas relacionados con la uniformidad del contenido y la estabilidad física. La uniformidad del contenido es un parámetro clave para las formas de dosificación sólidas orales, ya que desviaciones significativas en el contenido activo pueden impactar en el rendimiento del producto en términos de eficacia y seguridad. La selección de los excipientes y de las etapas específicas durante la fabricación son factores críticos y necesitan controlarse para conseguir una formulación de baja dosificación homogénea y sin segregación.

35 Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida adecuada para administración oral, que comprende CGP47645.

Compendio de la invención

En un aspecto, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica en dosis baja en la forma de una cápsula, que comprende una mezcla combinada que comprende

- (a) una cantidad eficaz terapéuticamente de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo; cuya cantidad es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg por cápsula;
- 5 (b) una mezcla de 3 cargas; en donde dichas cargas son celulosa microcristalina, lactosa monohidratada y almidón de maíz;
- (c) un disgregante; en donde dicho disgregante es Glicolato Sódico de Almidón (SSG);
- (d) un lubricante, en donde dicho lubricante es estearato de magnesio;
- (e) un agente deslizante en donde dicho deslizante es dióxido de silicio coloidal,
- 10 dicha mezcla de cargas se emplea en una cantidad que oscila de 80% a 96%, en peso del contenido de la cápsula;
- dicho disgregante se emplea en una cantidad que oscila de 3% a 6% en peso del contenido de la cápsula;
- 15 dicho lubricante se emplea en una cantidad que oscila de 0,25% a 5% en peso del contenido de la cápsula, y
- dicho deslizante se emplea en una cantidad que oscila de 0,25% a 1% en peso del contenido de la cápsula.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a un método para preparar una composición farmacéutica según la presente invención que comprende las etapas de

- 20 (a) añadir secuencialmente dos porciones de una carga o una mezcla de cargas y una porción del compuesto terapéutico 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo (CGP47645) en el orden: primera porción de carga, compuesto terapéutico, segunda porción de carga, en un recipiente mezclador adecuado, y mezclar las capas de los componentes utilizando un mezclador adecuado para producir una pre-mezcla,
- 25 (b) tamizar la pre-mezcla a través de un tamiz con un tamaño de malla de no más de 1,0 mm, preferiblemente un tamaño de malla de 0,5 mm,
- (c) mezclar opcionalmente la pre-mezcla tamizada utilizando un mezclador adecuado,
- (d) tamizar una mezcla de los excipientes restantes, excepto el lubricante, a través de un tamiz con un tamaño de malla de no más de 1,0 mm, preferiblemente un tamaño de malla de 0,5 mm,
- 30 (e) mezclar la pre-mezcla con la mezcla de los excipientes restantes, excepto el lubricante, utilizando un mezclador adecuado,
- (f) tamizar la mezcla resultante a través de un tamiz con un tamaño de malla de no más de 1,0 mm, preferiblemente un tamaño de malla de 0,5 mm,
- (g) mezclar opcionalmente la mezcla tamizada utilizando un mezclador adecuado,
- 35 (h) tamizar el lubricante a través de una malla con un tamaño de malla de no más de 1,0 mm, preferiblemente un tamaño de malla de 0,5 mm y añadir posteriormente el lubricante a la mezcla resultante de la etapa (f) o (g),
- (i) mezclar la mezcla resultante utilizando un mezclador adecuado para obtener la mezcla final,
- 40 (j) envasar la mezcla final de la etapa (i) en cápsulas, utilizando opcionalmente una máquina de envasado de cápsulas adecuada.

En otro aspecto, la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas según la presente invención para usar en el tratamiento o prevención de (i) una afección o trastorno asociado con la actividad aromatasa que se selecciona del grupo que consiste en enfermedades dependientes de estrógeno, tales como cáncer de mama, endometriosis, fibroides uterinos, leiomioma uterino, adenomiosis uterina, hemorragia uterina disfuncional y engrosamiento endometrial anormal; parto prematuro; tumores endometriales en mujeres; o ginecomastia en hombres, (ii) en el tratamiento del hipogonadismo o hipogonadismo hipogonadotrópico en un paciente varón, preferiblemente un paciente varón con sobrepeso u obesidad.

Descripción detallada de la invención

Se proporcionan nuevas composiciones farmacéuticas de baja dosificación en forma de una cápsula que comprende una mezcla combinada que comprende

- 5 (a) una cantidad eficaz terapéuticamente de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo cuya cantidad es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg por cápsula;
- (b) una mezcla de 3 cargas, en donde dichas cargas son celulosa microcristalina, lactosa monohidratada y almidón de maíz,
- (c) un disgregante, en donde dicho disgregante es Glicolato Sódico de Almidón (SSG),
- (d) un lubricante, en donde dicho lubricante es estearato de magnesio,
- 10 (e) un agente deslizante, en donde dicho deslizante es dióxido de silicio coloidal,

dicha mezcla de cargas se emplea en una cantidad que oscila de 80% a 96% en peso del contenido de la cápsula;

dicho disgregante se emplea en una cantidad que oscila de 3% a 6% en peso del contenido de la cápsula;

dicho lubricante se emplea en una cantidad que oscila de 0,25% a 5% en peso del contenido de la cápsula y

dicho deslizante se emplea en una cantidad que oscila de 0,25% al 1% en peso del contenido de la cápsula.

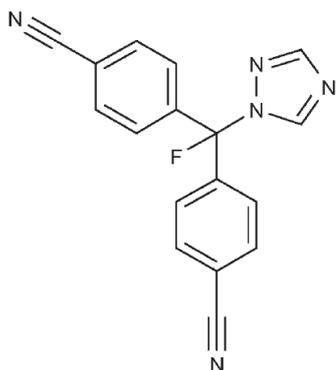
- 15 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante la preparación de una mezcla combinada que comprende 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo (CGP47645) y excipientes aceptables farmacéuticamente, en donde dicha mezcla combinada se envasa posteriormente en cápsulas por ejemplo mediante la utilización de una máquina encapsuladora.

- 20 Para encapsular la mezcla combinada se puede utilizar cualquiera de las cápsulas conocidas en la técnica. Un ejemplo de tales cápsulas son las cápsulas de gelatina dura, por ejemplo CONI-SNAP fabricadas por Capsugel de Morris Plains, New Jersey. Tamaños adecuados para tales cápsulas incluyen, pero no se limitan a, tamaños de los N^{os} 0 a 5.

- 25 Las composiciones farmacéuticas, según la presente invención pueden contener, por ejemplo aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,05 mg, o aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,5 mg, o aproximadamente 1mg del compuesto terapéutico por cápsula.

Preferiblemente las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,5 mg, o aproximadamente 1 mg por cápsula.

Como se emplea en la presente memoria, el término "compuesto terapéutico" se refiere al 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo (CGP47645) de fórmula I:



- 30 (I)

- 35 Como se emplea en la presente memoria el término "composición farmacéutica" significa, por ejemplo, una mezcla que contiene una cantidad específica de un compuesto terapéutico, por ejemplo una cantidad eficaz terapéuticamente, en un vehículo aceptable farmacéuticamente para administrar a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para tratar una enfermedad.

Como se emplea en la presente memoria el término "aceptable farmacéuticamente" se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que están, dentro del marco del buen criterio médico, apto

para el contacto con los tejidos de mamíferos, especialmente seres humanos, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

5 Como se emplea en la presente memoria el término "liberación inmediata" se refiere a la liberación rápida de la mayoría del compuesto terapéutico, por ejemplo, mayor de aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, o aproximadamente 90% dentro de un periodo de tiempo relativamente corto, por ejemplo, dentro de 1 hora, 40 minutos, 30 minutos o 20 minutos después de la ingestión oral. Las condiciones particularmente útiles para la liberación inmediata es la liberación de igual o al menos aproximadamente 80% del compuesto terapéutico dentro de treinta minutos después de la ingestión oral. Condiciones particulares de la liberación inmediata para un compuesto terapéutico específico serán reconocidas o conocidas por el experto ordinario en la técnica. El perfil de la respuesta inmediata se puede determinar a partir del ensayo de disolución in vitro.

15 Como se emplea en la presente memoria el término "excipiente" se refiere a un ingrediente aceptable farmacéuticamente que se usa comúnmente en la tecnología farmacéutica para preparar formulaciones de dosificación oral sólida. Ejemplos de categorías de excipientes incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, estabilizantes, cargas y diluyentes. La cantidad de cada excipiente que se usa puede variar dentro de los intervalos convencionales en la técnica. Las referencias siguientes que se incorporan aquí por referencia divulgan las técnicas y excipientes que se utilizan para formular formas de dosificación oral. Véase el Manual de Excipientes Farmacéuticos, 4ª edición, Rowe et al., Asociación Americana de Farmacéuticos (2003); y Remington: la Ciencia y Práctica de la Farmacia, 20ª edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams y Wilkins(2000).

20 El término "prevención" se refiere a la administración profiláctica a un sujeto sano para prevenir el desarrollo de una afección. Por otra parte, el término "prevención" significa la administración profiláctica a pacientes que están en una pre-etapa de una afección a tratar.

El término "tratamiento" se entiende como el control y el cuidado de un paciente con el propósito de combatir una enfermedad, afección o trastorno.

25 Una cantidad eficaz terapéuticamente de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo puede ser por ejemplo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg por cápsula; por ejemplo aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, o aproximadamente 5 mg, por cápsula.

30 Las cargas que se pueden emplear incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina (por ejemplo celulosa MK GR y productos disponibles bajo las marcas comerciales registradas AVICEL, FILTRAK, HEWETEN o PHARMACEL, Vivapur, emcocel, tabulosa); celulosa hidroxipropilo poco-sustituida, hidroxietilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; carbohidratos, tales como azúcares, alcoholes de azúcar, almidones o derivados de almidón, por ejemplo sacarosa, lactosa, dextrosa, azúcar, glucosa, sorbitol, manitol, xilitol, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de trigo o amilopectina; fosfato tricálcico; fosfato de hidrógeno cálcico; sulfato cálcico; fosfatos cálcicos dibásicos; óxido de magnesio o mezclas de los mismos.

35 En algunas realizaciones la carga adecuada para usar de acuerdo con la presente invención tiene propiedades disgregantes. Cargas con propiedades disgregantes incluyen, sin limitación, almidón de maíz, celulosa microcristalina, ácido algínico y almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos.

40 Las composiciones de la invención comprenden una mezcla de cargas, en donde dichas cargas son celulosa microcristalina, lactosa monohidratada y almidón de maíz.

En algunas realizaciones dicha lactosa monohidratada se seca por pulverización.

La mezcla de cargas se puede emplear en una cantidad que oscila de 85-95% o 89-94% en peso del contenido de la cápsula.

45 En un aspecto la carga es una mezcla de lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y almidón de maíz, en donde la cantidad de lactosa monohidratada en dicha mezcla está entre aproximadamente 60% y aproximadamente 75% en peso de la mezcla de cargas, preferiblemente entre aproximadamente 65% y 70% en peso de la mezcla de cargas; la cantidad de celulosa microcristalina en dicha mezcla está entre aproximadamente 10% y aproximadamente 30% en peso de la mezcla de cargas, preferiblemente entre aproximadamente 15% y aproximadamente 25% en peso de la mezcla de cargas; la cantidad de almidón de maíz en dicha mezcla está entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% en peso de la mezcla de cargas, preferiblemente entre aproximadamente 7,5% y aproximadamente 17,5% en peso de la mezcla de cargas.

55 Ejemplos de disgregantes que se pueden emplear incluyen, sin limitación, carboximetilcelulosa cálcica (CMC-Ca), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), o croscarmelosa sódica, por ejemplo AC-DI-SOL, Glicolato Sódico de Almidón (SSG), ácido algínico, alginato sódico y goma guar o mezclas de los mismos; preferiblemente croscarmelosa sódica, por ejemplo AC-DI-SOL, polivinil pirrolidona reticulada (por ejemplo CROSPVIDONA, POLYPLASDONE o KOLLIDON XL) y Glicolato Sódico de Almidón (SSG) o mezclas de los mismos.

La composición de la presente invención comprende Glicolato Sódico de Almidón (SSG) como un disgregante.

El disgregante se puede emplear en una cantidad que oscila en una cantidad de 4% o 5% en peso del contenido de la cápsula.

5 Los lubricantes que se pueden emplear incluyen, sin limitación, estearato de magnesio, silicato de aluminio o calcio, ácido esteárico, cutina, PEG 4000-8000, talco o mezclas de los mismos, preferiblemente estearil fumarato sódico o estearato magnesio, más preferiblemente estearato magnesio. Las composiciones de la presente invención comprenden estearato de magnesio como un lubricante.

10 El lubricante se puede emplear en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2%, en peso del contenido de la cápsula, preferiblemente en una cantidad de 0,5%, 1% o 2% en peso del contenido de la cápsula.

Deslizantes adecuados que se pueden utilizar incluyen, sin limitación, dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil 200), trisilicato magnésico, celulosa en polvo, almidón, talco o mezclas de los mismos. Las composiciones de la presente invención comprenden dióxido de silicio coloidal como un deslizante.

15 El deslizante se puede emplear en una cantidad que oscila de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 1%, por ejemplo 0,25%, 0,5% o 0,75%, en peso del contenido de la cápsula.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para la preparación de una formulación a dosis bajas de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzotriilo (CGP47645) como se describe anteriormente en la presente memoria según la presente invención que comprende las etapas de:

20 (a) añadir secuencialmente dos porciones de una carga o una mezcla de cargas y una porción del compuesto terapéutico 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzotriilo (CGP47645) en el orden: primera porción de carga, compuesto terapéutico, segunda porción de carga, en un recipiente mezclador adecuado, y mezclar las capas de los componentes utilizando un mezclador adecuado para producir una pre-mezcla,

(b) tamizar la pre-mezcla a través de un tamiz con un tamaño de malla de no más de 1,0 mm, preferiblemente un tamaño de malla de 0,5 mm,

25 (c) mezclar opcionalmente la pre-mezcla tamizada utilizando un mezclador adecuado,

(d) tamizar una mezcla de los excipientes restantes, excepto el lubricante, a través de un tamiz con un tamaño de malla de no más de 1,0 mm, preferiblemente un tamaño de malla de 0,5 mm;

(e) mezclar la pre-mezcla con la mezcla de los excipientes restantes, excepto el lubricante, utilizando un mezclador adecuado;

30 (f) tamizar la mezcla resultante a través de un tamiz con un tamaño de malla de no más de 1,0 mm, preferiblemente un tamaño de malla de 0,5 mm:

(g) mezclar opcionalmente la mezcla tamizada utilizando un mezclador adecuado;

(h) tamizar el lubricante a través de una malla con un tamaño de malla de no más de 1,0 mm, preferiblemente un tamaño de malla de 0,5 mm y añadir posteriormente el lubricante a la mezcla resultante de la etapa (f) o (g);

35 (i) mezclar la mezcla resultante utilizando un mezclador adecuado para obtener la mezcla final;

(j) envasar la mezcla final de la etapa (i) en cápsulas, utilizando opcionalmente una máquina de envasado de cápsulas adecuada;

En una realización de la presente invención la carga utilizada para la pre-mezcla es almidón de maíz o lactosa monohidratada o una mezcla de los mismos, preferiblemente almidón de maíz.

40 En una realización la cantidad total del almidón de maíz o de lactosa monohidratada se usa para la pre-mezcla. En otra realización sólo se usa para la premezcla una parte del almidón de maíz o de lactosa monohidratada.

45 Preferiblemente la carga para la pre-mezcla es almidón de maíz y la cantidad de almidón de maíz en la pre-mezcla es entre aproximadamente 5% a aproximadamente 100% en peso de la cantidad total de almidón de maíz en la mezcla, tal como por ejemplo aproximadamente 13%, aproximadamente 70% o aproximadamente 100% en peso de la cantidad total de almidón de maíz en la mezcla.

En una realización de la presente invención las dos porciones de la carga en la etapa (a) se usan en una razón de aproximadamente 1:1.

En otra realización las etapas (c) y/o (g) son etapas obligatorias.

Como se mencionó anteriormente, la formulación de medicamentos a bajas dosis pueden ser muy variables y pueden presentar problemas relacionados con la uniformidad del contenido y la estabilidad física. La uniformidad del contenido es un parámetro clave para las formas de dosificación sólidas orales, ya que desviaciones significativas en el contenido activo pueden impactar en el rendimiento del producto en términos de eficacia y seguridad. La selección de los excipientes y de las etapas específicas durante la fabricación son factores críticos y necesitan controlarse para conseguir una formulación de baja dosificación homogénea y sin segregación.

Se ha encontrado que la uniformidad en la mezcla de la mezcla combinada final de las formulaciones de cápsulas de baja dosis de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzotriilo (CGP47645) de la presente invención está entre 95% y 101% frente a la cantidad teórica. Similarmente, la uniformidad del contenido después del envasado de la mezcla en las cápsulas está entre 97% y 104% frente a la etiquetada. No se observó tendencia hacia la segregación (Ejemplo 3).

Por consiguiente, en una realización de la invención la uniformidad de la mezcla de la formulación de la cápsula a dosis bajas de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzotriilo (CGP47645) como se describe anteriormente en la presente memoria está entre 90% y 110%, preferiblemente de entre 95% y 105% frente a la cantidad teórica.

En otra realización de la invención la uniformidad del contenido de la formulación de la cápsula en dosis baja de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzotriilo (CGP47645) como se describe anteriormente en la presente memoria está entre 90% y 110%, preferiblemente de entre 95% y 105% frente a la cantidad teórica.

En seres humanos, el compuesto formulado de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzotriilo (CGP47645) en la composición farmacéutica según la presente invención se estudió inicialmente en solitario, según el protocolo de dosificación ascendente en mujeres voluntarias para ensayar la seguridad y tolerabilidad y los efectos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) de las dosis únicas de CGP47645 (véase el Ejemplo 4).

El estudio mostró que el T_{max} promedio aparecía dentro de 1 hora de la ingestión, y que la vida media era extremadamente alta, aproximadamente 25 días a dosis por encima de 0,01 mg.

En un aspecto la invención se refiere a las composiciones farmacéuticas como se describen anteriormente en la presente memoria para usar en el tratamiento o prevención de (i) una afección o trastorno asociado con la actividad de la aromatasa que se selecciona del grupo que consiste en enfermedades dependientes de estrógenos, tales como cáncer de mama, endometriosis, fibroides uterinos, leiomioma uterino, adenomiosis uterina, hemorragia uterina disfuncional y engrosamiento endometrial anormal; parto prematuro; tumores endometriales en mujeres; o ginecomastia en hombres, (ii) en el tratamiento del hipogonadismo o hipogonadismo hipogonadotrópico en un paciente varón, preferiblemente un paciente varón con sobrepeso u obesidad.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no sirven para limitar el alcance de la invención que se describe en la presente memoria. Los ejemplos se mencionan sólo para sugerir un método de practicar la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzotriilo

El siguiente ejemplo describe un método para la síntesis de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzotriilo (también conocido como 4-[α -4-Cianofenil]- α -fluoro-1-1,2,4-triazolil)metil]-benzotriilo o CGP47645) como se describe en Lang et al., Patente de EE.UU. N° 5.637.605:

Una disolución de 0,8 mmoles de hexametildisilazano en 1,6 ml de tolueno se diluyó con 5 ml de THF y, después se coló a -78°C, y ahí se añadió una disolución de 190 mg de 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzotriilo (véase EP-A-236 940, Ex. 20a) en 3 ml de THF. Después de agitar durante 1 hora a la misma temperatura, a la disolución roja oscura se añadió gota a gota la disolución de 301 mg de N-fluoro-dimetilsacarina sultán en 3 ml de THF. Después de otra 1,5 horas a -78°C, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora y se echó en una disolución saturada de cloruro amónico en agua y se extrajo después con cloruro de metileno. Se secó sobre cloruro magnésico y se concentró el disolvente por rendimientos de evaporación del producto bruto que se purificó mediante cromatografía-rápida (SiO_2 , hexano/acetato de etilo 9:1, 4:1 a 1:1). TLC (SiO_2 , CHCl_3 /metanol 9:1, Rf=0,85); IR (KBr): 2220 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,46 y 7,76 (8H,m), 8,07 (1H,s), 8,16 (1H,s).

Toda la divulgación relevante a la preparación de 4-[α -4-cianofenil]- α -fluoro-1-1,2,4-triazolil)metil]-benzotriilo se describe en Lang et al., Patente de EE.UU. N° 5.376.669.

El párrafo anterior se refiere a EP-A-236 940, Ex. 20a. El equivalente de EE.UU. para EP-236 940 es Bowman, Patente de EE.UU. N° 4.749.713. El Ejemplo 20 (a) de EP-A-236 940 (Patente equivalente de EE.UU. N° 4.749.713) establece que el 4-[1-(1,2,4-triazolil)metileno]-benzotriilo reaccione con terc-butóxido potásico y 4-fluorobenzotriilo según el procedimiento en el ejemplo 2 de la Patente de EE.UU. N° 4.749.713 para producir 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzotriilo, m.p 181°C-183°C.

El procedimiento del Ejemplo 2 de la Patente de EE.UU. Nº 4.749.713 proporciona que: Se agitó una suspensión de terc-butóxido potásico (61,6 g) en dimetilformamida (500 mL) y se coló a -10°C (baño de hielo salado), y se añadió una disolución de 4-(1-imidazolimetil)-benzonitrilo (45,6 g) en dimetilformamida (250 mL) para que la temperatura de reacción permaneciera por debajo de los 0°C.

- 5 La disolución resultante se agitó a 0°C durante 0,5 horas y después se añadió una disolución de 4-fluorobenzonitrilo (38,3 g) en dimetilformamida (100 mL) mientras la reacción se mantenía por debajo de 5°C. Después de 0,75 horas, la mezcla de reacción se neutralizó a pH 7 por adición de suficiente ácido clorhídrico 3N y la mayoría de los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (500 mL) y el producto en bruto se extrajo en acetato de etilo (3 x200 mL). Luego se extrajeron los extractos combinados con ácido clorhídrico 3N (3 x150 mL), lavando después los últimos extractos ácidos con acetato de etilo (100 mL), la disolución se volvió básica (pH 8) con hidróxido amónico 6N y el producto se extrajo de nuevo en acetato de etilo (3 x150 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se decoloraron mediante tratamiento con carbón, y después se evaporaron para proporcionar 4-[α -(4-cianofenil)-1-imidazolimetil]-benzonitrilo bruto como un aceite. Este material se disolvió en isopropanol (250 mL) y la solución caliente se agitó con ácido succínico (14,4 g). En dilución con éter dietílico (100 mL) y agitando a temperatura ambiente, se separa la sal hemi-succinato. La sal se filtra, se lava con un poco de isopropanol frío y a continuación se secó con aire para proporcionar 4-[α -(4-cianofenil)-1-imidazolimetil]-benzonitrilo hemisuccinato, m.p. 149°C-150°C. La sal hemifumarato tiene un m.p. 157°C-158°C.

Toda la divulgación relevante para la preparación del 4-[α -(4-cianofenil)- α -fluoro-1-(1,2,4-triazolil)metil]-benzonitrilo se describe en Bowman, Patente de EE.UU. Nº 4.749.713.

- 20 Ejemplo 2: Formulaciones de Cápsulas a Bajas-Dosis de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzonitrilo (CGP47645)

Las cápsulas de gelatina dura que contienen CGP47645 se preparan mediante el siguiente proceso: Se pesan los excipientes requeridos en las cantidades respectivas, y la cantidad apropiada de la sustancia farmacológica CGP47645, para producir la composición final como se indica en la Tabla 1 de abajo.

- 25 A continuación, aproximadamente 50% del almidón de maíz se envasa en un recipiente adecuado, se añade la sustancia farmacológica, seguido por el 50% del almidón de maíz restante para obtener un sándwich de la sustancia farmacológica entre dos capas de almidón de maíz. Se proporciona la sustancia farmacológica premezcla (DS) mezclando y tamizando esta mezcla.

- 30 Los excipientes restantes (celulosa microcristalina, lactosa secada por pulverización, glicolato sódico de almidón, y dióxido de silicio coloidal [Aerosil® 200]) se mezclan y tamizan y se transfieren a un recipiente adecuado. Después se añade la premezcla DS en un recipiente que contiene los excipientes tamizados y la mezcla se mezcla conjuntamente. Finalmente, se añade el Estearato de magnesio pre-tamizado a la mezcla que contiene la DS y esta mezcla se mezcla de nuevo para producir la mezcla final. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura.

- 35 Todos los excipientes cumplen con los requerimientos aplicables del compendio de monografías (Ph.Eur., NF). Las cápsulas de gelatina dura se envasan en frascos de HDPE con cierre de inducción equipados con tapones de rosca de seguridad para niños.

La forma de dosificación final es una cápsula de gelatina dura que contiene un polvo de color blanco a amarillento en una cápsula rosa opaca, de tamaño 1 ó 3.

- 40 La Tabla 1 siguiente indica la composición de la cápsula de gelatina dura de valor 0,1 mg, 0,5, 1 mg y 10 mg de CGP47645.

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)				
	0,1 mg ¹	0,1 mg ²	0,5 mg ¹	1 mg ²	10 mg ²
Contenido de la Cápsula					
CGP47645	0,1	0,1	0,5	1,0	10,0
Lactosa monohidratada	96,0	192,0	96,0	192,0	175,5
Celulosa, microcristalina	30,0	60,0	30,0	60,0	50,0
Almidón de maíz	14,15	28,4	13,75	27,5	40,0
Glicolato sódico de almidón (Tipo A)	7,5	15,0	7,5	15,0	15,0

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)				
	0,1 mg ¹	0,1 mg ²	0,5 mg ¹	1 mg ²	10 mg ²
Contenido de la Cápsula					
Estearato de magnesio	1,5	3,0	1,5	3,0	3,0
Sílice, coloidal anhidra	0,75	1,5	0,75	1,5	1,5
Peso de la cápsula llena	150,0	300,0	150	300,0	295,0
Envoltura de la cápsula vacía					
Envoltura de la Cápsula	48,0	76,0	48,0	76,0	76,0
Peso total de la cápsula	198,0	376,0	198,0	376,0	371,0

¹Invasadas en cápsulas de tamaño 3; ²Invasadas en cápsulas de tamaño 1

Ejemplo 3: Formulaciones de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzoniitrilo (CGP47645)

5 Se pesan los excipientes requeridos en las cantidades respectivas, y la cantidad apropiada de la sustancia farmacológica CGP47645, para producir la composición final como se indica en la Tabla 2 de abajo.

10 A continuación, aproximadamente el 50% de la cantidad de carga de la premezcla se envasa en un recipiente adecuado, como se indica en la Tabla 2, se añade la sustancia farmacológica, seguido por el 50% de la cantidad de la carga de premezcla restante, como se indica en la Tabla 2, para obtener un sándwich de la sustancia farmacológica entre dos capas de carga. Se proporciona la sustancia farmacológica premezcla (DS) mezclando y tamizando esta mezcla.

15 Los excipientes restantes, excepto el estearato de magnesio, se mezclan y tamizan y se transfieren a un recipiente adecuado. Después se añade la premezcla DS en un recipiente que contiene los excipientes tamizados y la mezcla se mezcla conjuntamente, se tamiza y se mezcla de nuevo. Finalmente, se añade el Estearato de magnesio pre-tamizado a la mezcla que contiene la DS y esta mezcla se mezcla de nuevo para producir la mezcla final. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura.

Todos los excipientes cumplen con los requerimientos aplicables del compendio de monografías (Ph.Eur., NF). Las cápsulas de gelatina dura se envasan en frascos de HDPE con cierre de inducción equipados con tapones de rosca de seguridad para niños.

20 La forma de dosificación final es una cápsula de gelatina dura que contiene un polvo de color blanco a amarillento en una cápsula rosa opaca, de tamaño 1 ó 3.

La Tabla 2 siguiente indica la composición de la cápsula de gelatina dura de valor 0,1 mg y 0,5 mg de CGP47645.

Tabla 2

	Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)					
		(Nº de ensayo)					
		0,5 mg (1)	0,5 mg (2)	0,5 mg (3)	0,1 mg (4)	0,1 mg (5)	0,5 mg (6)
	Contenido de la cápsula						
Premezcla DS	CGP47645	0,5	0,5	0,5	0,1	0,1	0,5
	Almidón de maíz	9,5	13,75	-	14,15	14,15	13,75
	Lactosa monohidratada	-	-	13,75	-	-	-

	Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)					
		(Nº de ensayo)					
		0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg	0,1 mg	0,1 mg	0,5 mg
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
	Contenido de la cápsula						
	Almidón de maíz	4,25	-	13,75	-	-	-
	Celulosa, microcristalina	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
	Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)					
		(Nº de ensayo)					
		0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg	0,1 mg	0,1 mg	0,5 mg
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
	Lactosa monohidratada	96,0	96,0	82,25	96,0	96,0	96,0
	Glicolato sódico de almidón (Tipo A)	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
	Estearato de magnesio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
	Sílice, coloidal anhidra	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
	Peso de la cápsula llena	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0

La Uniformidad de la Mezcla y la Uniformidad de Contenido de las cápsulas o mezclas combinadas se determinan según la Tabla 2 mediante análisis HPLC de diez muestras de cada composición.

5 La Tabla 3 siguiente muestra los valores promedio de la uniformidad de mezcla (BU) y la uniformidad de contenido (CU) al final de la etapa de envasado de las cápsulas de gelatina dura o mezclas combinadas correspondientes de la Tabla 2, respectivamente.

Tabla 3

	Cantidad por cápsula (mg)					
	(Nº de ensayo)					
	0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg	0,1 mg	0,1 mg	0,5 mg
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
BU (frente a la cantidad teórica)	98,7	95,5	98,7	100,1	96,6	99,4

	Cantidad por cápsula (mg)					
	(N° de ensayo)					
	0,5 mg (1)	0,5 mg (2)	0,5 mg (3)	0,1 mg (4)	0,1 mg (5)	0,5 mg (6)
CU al final de la etapa de envasado (% frente a la etiquetada)	99,8	99,2	101,2	103,5	97,0	102,3

La uniformidad de mezcla de las mezclas finales según el Ejemplo 3 está entre 95% y 101% frente a la cantidad teórica. Igualmente la uniformidad de contenido después del envasado de la mezcla en las cápsulas está entre 97% y 104% frente a la etiquetada. No se observó tendencia hacia la segregación.

5 Ejemplo 4: Estudio de dosificación única ascendente de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzotriilo (CGP47645)

10 Fue un estudio al azar, doble-ciego, de dosificación ascendente con placebo y activo controlado en mujeres pre- y post-menopáusicas para ensayar la seguridad y tolerabilidad, efectos PK y PD de dosis únicas de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzotriilo (CGP47645). Hubieron 8 grupos de 8 sujetos post-menopáusicos al azar 6:2, CGP47645:placebo, que recibieron dosis únicas de CGP47645 comenzando a la dosis de 0,01 mg y hasta 20 mg, que alcanzaron el límite de la cobertura de exposición toxicológica. Las pacientes recibieron bien 0,1 mg, 1 mg, y 10 mg de la sustancia farmacológica contenida en cápsulas de gelatina dura como se describe en el Ejemplo 2 o bien cápsulas de placebo apropiadas. Para los dos grupos de menor dosificación, se usaron las cápsulas que contienen 0,1 mg de fármaco para la reconstitución de las disoluciones orales de CGP47645 para un valor de 15 dosificación de 0,01 y 0,03. (Grupo 1 y 2).

No se alcanzó una Dosificación tóxica mínima (MTD). Un único grupo al azar de 8 sujetos sin edad fértil (Grupo N° 9) recibió al azar 0,1 mg de CGP47645 o placebo, 6:2, y un último grupo recibió 2,5 mg de letrozol como un grupo control positivo interno para las mediciones de PD. La Tabla 4 presenta los parámetros PK basados en el análisis preliminar del perfil de concentración-tiempo obtenido a partir de este estudio.

20 Tabla 4: Farmacocinéticas de CGP47645 en mujeres Post- y Pre-menopáusicas

Dosis (mg)	Grupo		C _{max} (ng/mL)		T _{max} (hora)	AUC(0-t _{final}) (ng hr/mL)		T _{1/2} (días)	
	N°	Tamaño	Principal	CV (%)	Media	Principal	CV (%)	Principal	CV (%)
0,01	1	(n=5)	0,2	21,7	1	1,4	53,2	2,3	127,5
0,03	2	(n=6)	0,4	18,7	0,6	24,1	34,0	16,5	36,0
0,1	3	(n=6)	1,8	13,4	1	123,1	10,7	18,2	10,9
0,3	4	(n=6)	5,1	14,1	1	605,1	49,0	23,5	19,9
1	5	(n=5)	12,8	22,0	1	3.201,9	37,2	22,4	38,5
3	6	(n=6)	38,4	17,0	1	10.053,0	16,7	25,0	8,4
10	7	(n=6)	123,8	26,4	2	41.745,5	17,3	27,3	17,6
20	8	(n=6)	269,8	30,9	2	76.731,6	11,4	26,9	16,5
0,1	9	(n=6)	1,7	15,1	1	116,2	17,1	23,5	31,0
2,5	Letrozol	(n=8)	33,5	27,0	1	1.667,7	40,8	2,9	40,7

5 El CGP47645 exhibió farmacocinéticas proporcionales a las dosis y una inhibición dependiente de la dosis de estrona, sulfato de estrona y estradiol. No se observaron diferencias en las farmacocinéticas de CGP47645 entre mujeres pre- y post-menopáusicas. El CGP47645 se absorbió rápidamente con una T_{max} de 0,5-2 horas. Tanto la C_{max} como la AUC aumentaron de una manera proporcional a la dosis. El CGP47645 exhibió una baja variabilidad inter-sujeto de 10-30% y una vida media alta completamente inesperada en el intervalo de 23 a 27 días.

10 El estudio mostró evidencia de la eficacia en los parámetros PD con la supresión de estrona al menos igual a letrozol a dosis de 0,1 mg y 0,3 mg. En mujeres postmenopáusicas, la menor dosis única a la que se vio la supresión de estrógeno era 0,01 mg, y la menor dosis única a la que se observó la supresión de estrógeno máxima en mujeres postmenopáusicas, utilizando quimioluminiscencia o radioinmunoensayo, era de 0,1 mg. No se observó la inhibición de otras enzimas implicadas en la síntesis o metabolismo de hormona esteroidea; en particular no hubieron cambios en niveles de andrógeno, progesterona, aldosterona, cortisol, ACTH, o 17-cetoesteroides u 17-hidroxicorticosteroides en 24 horas de recogidas de orina. No hubieron cambios en la densidad ósea por DEXA después de 6 meses.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en dosis baja en la forma de una cápsula, que comprende una mezcla combinada que comprende
- 5 (a) una cantidad eficaz terapéuticamente de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzonnitrilo cuya cantidad es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg por cápsula;
- (b) una mezcla de 3 cargas, en donde dichas cargas son celulosa microcristalina, lactosa monohidratada y almidón de maíz,
- (c) un disgregante, en donde dicho disgregante es Glicolato Sódico de Almidón (SSG),
- 10 (d) un lubricante, en donde dicho lubricante es estearato de magnesio,
- (e) un agente deslizante, en donde dicho deslizante es dióxido de silicio coloidal,
- dicha mezcla de cargas se emplea en una cantidad que oscila de 80% a 96%, en peso del contenido de la cápsula;
- dicho disgregante se emplea en una cantidad que oscila de 3% a 6% en peso del contenido de la cápsula;
- 15 dicho lubricante se emplea en una cantidad en un intervalo de 0,25% a 5% en peso del contenido de la cápsula y
- dicho deslizante se emplea en una cantidad que oscila de 0,25% a 1% en peso del contenido de la cápsula.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzonnitrilo es aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg por cápsula.
- 20 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicha cantidad eficaz terapéuticamente de 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzonnitrilo es aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,5 mg, o aproximadamente 1 mg por cápsula.
- 25 4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicha mezcla de cargas se emplea en una cantidad que oscila de 85-95% o 89-94%, en peso del contenido de la cápsula.
5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho disgregante se emplea en una cantidad de 4% o 5%, en peso del contenido de la cápsula.
- 30 6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho lubricante se emplea en una cantidad de 0,5%, 1% o 2%, en peso del contenido de la cápsula.
7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho deslizante se emplea en una cantidad de 0,25%, 0,5% o 0,75%, en peso del contenido de la cápsula.
8. Un método para preparar una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende las etapas de:
- 35 (a) añadir secuencialmente dos porciones de una carga o una mezcla de cargas y una porción del compuesto terapéutico 4,4'-[fluoro-(1-H-1,2,4-triazol-1-il)metileno]bisbenzonnitrilo (CGP47645) en el orden: primera porción de carga, compuesto terapéutico, segunda porción de carga, en un recipiente mezclador adecuado, y mezclar las capas de los componentes utilizando un mezclador adecuado para producir una pre-mezcla,
- 40 (b) tamizar la pre-mezcla a través de un tamiz con un tamaño de malla de no más de 1,0 mm, preferiblemente un tamaño de malla de 0,5 mm,
- (c) mezclar opcionalmente la pre-mezcla tamizada utilizando un mezclador adecuado,
- (d) tamizar una mezcla de los excipientes restantes, excepto el lubricante, a través de un tamiz con un tamaño de malla de no más de 1,0 mm, preferiblemente un tamaño de malla de 0,5 mm,
- 45 (e) mezclar la pre-mezcla con la mezcla de los excipientes restantes, excepto el lubricante, utilizando un mezclador adecuado,

- (f) tamizar la mezcla resultante a través de un tamiz con un tamaño de malla de no más de 1,0 mm, preferiblemente un tamaño de malla de 0,5 mm.
 - (g) mezclar opcionalmente la mezcla tamizada utilizando un mezclador adecuado,
 - 5 (h) tamizar el lubricante a través de una malla con un tamaño de malla de no más de 1,0 mm, preferiblemente un tamaño de malla de 0,5 mm y añadir posteriormente el lubricante a la mezcla resultante de la etapa (f) o (g),
 - (i) mezclar la mezcla resultante utilizando un mezclador adecuado para obtener la mezcla final,
 - (j) envasar la mezcla final de la etapa (i) en cápsulas, utilizando opcionalmente una máquina de envasado de cápsulas adecuada.
- 10 9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso (i) en el tratamiento o prevención de (i) una afección o trastorno asociado con la actividad aromatasa que se selecciona del grupo que consiste en enfermedades dependientes de estrógenos, tales como cáncer de mama, endometriosis, fibroides uterinos, leiomioma uterino, adenomiosis uterina, hemorragia uterina disfuncional y engrosamiento endometrial anormal; parto prematuro; tumores endometriales en mujeres; o ginecomastia en hombres, (ii)
- 15 en el tratamiento del hipogonadismo o hipogonadismo hipogonadotrópico en un paciente varón, preferiblemente un paciente varón con sobrepeso u obesidad.