

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 981**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/14** (2007.01)

**A61K 47/44** (2007.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/66** (2006.01)

**A61K 31/569** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013 PCT/EP2013/077300**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096139**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 13819021 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2934591**

54 Título: **Forma de dosificación oral sólida del derivado de testosterona**

30 Prioridad:

**20.12.2012 EP 12198529**

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

**24.10.2017**

73 Titular/es:

**SOLURAL PHARMA APS (100.0%)  
Energivej 42  
2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:

**HØJGAARD, BENT**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 638 981 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

Forma de dosificación oral sólida del derivado de testosterona

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de testosterona (tal como undecanoato de testosterona) que tiene un log P de al menos 5 y un vehículo, y está destinado para uso oral. Típicamente, la forma de dosificación oral es una forma de dosificación sólida que tiene una alta biodisponibilidad oral de testosterona y al mismo tiempo una baja variabilidad en la absorción en comparación con formulaciones orales anteriores de testosterona y está siendo suministrada a través del sistema de transporte linfático. La dosificación oral, tal como una forma de dosificación sólida, tiene además la ventaja de tener una reducida o ausencia de efecto alimenticio y por lo tanto puede tomarse tanto en estado alimentado como en ayunas. Esta invención también se refiere a la preparación y composición de una forma de dosificación oral sólida estable y métodos de uso de la misma, por ejemplo en el tratamiento de afecciones asociadas con una deficiencia o ausencia de testosterona endógena en un mamífero en necesidad de la misma. Típicamente, la composición se administra oralmente como una terapia de reemplazo de testosterona.

15 Antecedentes de la invención

La testosterona y derivados de la misma, tal como el Undecanoato de testosterona y la Metiltestosterona, están indicados como terapia de reemplazo en condiciones asociadas con una deficiencia o ausencia de testosterona endógena. Estos productos vienen en una variedad de formulaciones que incluyen: geles, parches, inyecciones y cápsulas orales.

20 La testosterona es un compuesto poco soluble en agua. Cuando se administra por vía oral la testosterona experimenta un extenso metabolismo de primer paso tanto durante la absorción en el tracto GI como en el hígado. Se sabe que la testosterona administrada por vía oral es mayormente desactivada por el hígado y el revestimiento de las células intestinales antes de llegar a la circulación. Por lo tanto, se han desarrollado y comercializado derivados de testosterona tales como Undecanoato de Testosterona y Metiltestosterona para administración oral. La Metiltestosterona es un profármaco de testosterona y tiene una estrecha similitud estructural con la testosterona pero tiene un grupo metilo en C17 (derivado 17- $\alpha$ ) con el fin de aumentar la biodisponibilidad oral. La Metiltestosterona se comercializa como Android®, Testered® y Virilon®, pero se asocia con toxicidad hepática que limita su uso. El Undecanoato de Testosterona (TU) es un producto éster lipofílico de testosterona. El Undecanoato de testosterona, no es hepatóxico en contraste con el derivado 17- $\alpha$  y se comercializa como Andriol® o Andriol® Testocaps™ en muchos países para administración oral. El undecanoato de testosterona se formula en aceite de ricino/monolaurato de propilenglicol (mezcla de 293 mg) en una cápsula de gelatina blanda. De acuerdo con su etiqueta, el undecanoato de testosterona es coabsorbido con un solvente lipofílico del intestino al sistema linfático, eludiendo así la inactivación del primer paso por el hígado. Durante la absorción el undecanoato de testosterona se reduce parcialmente a undecanoato de dihidrotestosterona. Desde el sistema linfático se libera en el plasma. En el plasma y los tejidos, tanto el undecanoato de testosterona como el undecanoato de dihidrotestosterona se hidrolizan para producir la testosterona y la dihidrotestosterona de los andrógenos masculinos naturales. Sin embargo, la formulación debe tomarse siempre con una comida normal para asegurar la absorción como absorción del undecanoato de testosterona. Por lo tanto, la absorción es extremadamente dependiente de la ingesta de alimentos, lo que hace que la absorción sea variable y a menudo inadecuada. De acuerdo con la etiqueta de Andriol®, la biodisponibilidad oral del undecanoato de testosterona en un paciente en un estado alimentado es más de 50 veces la de un paciente en estado en estado de ayuno. Por lo tanto, las cápsulas deben tomarse con la comida de la mañana y de la tarde. Debido a este efecto alimenticio, el undecanoato de testosterona oral no es una terapia adecuada para los pacientes que tienen un bajo consumo de alimentos o baja en grasas, tal como muchos pacientes de edad avanzada. Adicionalmente, uno de los principales inconvenientes de esta formulación oral es la variabilidad en la absorción y, por lo tanto, la biodisponibilidad oral no fiable y la fluctuación en los niveles en suero lo que da como resultado una eficacia no fiable.

50 D.M. Shackleford: "Contribution of Lymphatically Transported Testosterone Undecanoate to the Systemic Exposure of Testosterone after Oral Administration of Two Andriol Formulations in Conscious Lymph Duct-Cannulated Dogs", J. Pharm and Exp. Therapeutics, vol. 306, 3, 23 May 2003, pp 925-933; se divulga Andriol Testocaps que contiene 12% p/p de TU en 40: 60% p/p de lauroglicol/aceite de ricino, en donde el Lauroglyol es un surfactante que tiene HLB de 4,5-5. No hay ningún surfactante o grasa hidrofílico por encima de 500 mg divulgado aquí.

Para tener éxito en las formulaciones de fármacos dirigidas a la absorción linfática, la API tiene que tener un alto valor de Log P y una alta solubilidad en lípidos. En el caso de TU ambos criterios se cumplen y por lo tanto TU es un buen candidato para la absorción linfática.

55 Schnabel et al. (Clin. Endocrin., Vol. 66, 579-585,2007) encontraron que para la absorción linfática efectiva de Andriol® Testocaps en humanos, se encontró que se necesitaban 19 g de lípidos alimentarios, mientras que 5 g de lípido condujeron a una absorción deficiente. En el estudio se dosificaron dos Testocaps Andriol® correspondientes a 80 mg de TU. Las cápsulas dosificadas contenían un total de 586 mg de aceite de ricino: monolaurato de propilenglicol (60:40 p/p) correspondiente a sólo 350 mg de grasa de cadena larga. Del estudio también se concluyó

que la variación entre sujetos estaba inversamente correlacionada con la ingesta de lípidos. A un consumo alto de lípidos, se encontró que la biodisponibilidad era bastante reproducible, mientras que la variación fue muy alta con una ingesta baja en grasas (hasta un 40% para el AUC).

- 5 La absorción linfática es un proceso complejo que estará influenciado por la formulación, así como por el alimento tomado en el momento de la dosificación. En la literatura se describe que los fármacos lipofílicos con altos valores de Log P pueden ser absorbidos en los enterocitos y ser incorporados en las lipoproteínas dentro de los enterocitos. El fármaco tiene que disolverse en el tracto GI y pasar la capa de agua no agitada antes de la absorción en los enterocitos. Para conseguir esto, los fármacos pueden "escondarse" en micelas formadas ya sea a partir de productos de digestión de lípidos y bilis o a partir de surfactantes presentes en la formulación.
- 10 Los ácidos grasos y monoglicéridos se absorben al mismo tiempo y se resintetizan a triglicéridos, que forma el centro de las lipoproteínas. Esas lipoproteínas son entonces exocitados de los enterocitos en el lumen y tienen que difundir a la linfa. Este transporte de fármaco puede aumentarse aumentando el flujo de lipoproteínas, lo que dependerá nuevamente de la cantidad de lípidos en el intestino.
- 15 Como los ácidos grasos y los monoglicéridos son críticos para este mecanismo de absorción, tienen que ser suministrados ya sea a partir de alimentos o de la formulación del fármaco. Estos pueden estar en forma de grasas, monoglicéridos o ácidos grasos. Las grasas necesitan ser digeridas a los ácidos grasos y monoglicéridos por las enzimas en el estómago y el intestino para ser absorbido. Mejor dispersión a pequeñas gotas ayudará a la digestión mediante el aumento de la superficie de las partículas de grasa dando acceso a las enzimas. En la literatura se han ensayado diferentes combinaciones de grasas, glicéridos o ácidos grasos para determinar su influencia en la absorción linfática. No se ha llegado a un acuerdo general sobre qué combinaciones son óptimas, pero de la literatura es evidente que la composición de la grasa desempeña un papel importante, así como la cantidad de grasa absorbida. Khoo et al (Pharm.Res., Vol.20,1460-1464,2003) demostraron que una composición de grasa formulada de sólo 600 mg era suficiente para desencadenar el metabolismo lipídico en el tracto GI e inducir una alta absorción linfática del compuesto Halofantrina en perros en ayunas. Además, se demostró que el lípido exógeno suministrado en la formulación indujo el transporte de lípido endógeno, ya que se encontró que un flujo de 5 veces de lípido se transportó a la linfa, en comparación con el lípido de la formulación.
- 25

#### Resumen de la invención

- 30 Los presentes inventores han notado que una determinada composición de grasa que comprende monoglicéridos de ácidos grasos de cadena larga puede soportar un componente de testosterona que tiene un log P de al menos 5 para lograr la absorción linfática del componente de testosterona tanto en estado alimentado como en estado de ayuno y logran además una alta biodisponibilidad oral de testosterona y al mismo tiempo una baja variabilidad en la absorción.

- 35 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende un componente de testosterona que tiene un log P de al menos 5 (preferiblemente undecanoato de testosterona) y que lleva suficiente grasa en un vehículo para lograr la absorción linfática del componente de testosterona tanto en estado alimentado como en estado de ayuno.

- 40 Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende un derivado de testosterona que tiene un log P de al menos 5, en donde el derivado de testosterona es seleccionado de undecanoato de testosterona, enantato de testosterona, oleato de testosterona o palmitato de testosterona, en donde el derivado de testosterona está presente en una cantidad de 0,5% a 20% en peso basado en el 100% del peso total de la composición, y un vehículo, en donde el vehículo comprende (a) un componente de grasa en una cantidad de al menos 500 mg suficiente para lograr la absorción linfática en un mamífero, en donde el componente graso comprende un monoglicérido de ácidos grasos de cadena larga, un triglicérido de ácidos grasos de cadena larga o un mono y triglicérido de ácidos grasos de cadena larga, en donde los ácidos grasos de cadena larga en los monoglicéridos se seleccionan de cadenas de ácidos grasos que tienen de 14 a 22 átomos de carbono y los ácidos grasos de cadena larga en los triglicéridos se seleccionan de cadenas de ácidos grasos que tienen de 14 a 22 átomos de carbono, y (b) un surfactante hidrofílico, en donde el surfactante hidrofílico se selecciona de etoxilatos de aceite de ricino hidrogenado, polisorbatos o cualquier otro surfactante hidrofílico con un valor del balance hidrofílico-lifófilo (HLB) de 10 o superior, y cualquier combinación de los mismos, en donde relación en peso (a): (b) es de 10: 1 a 1:1.
- 50

Otros objetivos y ventajas de la presente invención aparecerán a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

#### Descripción de la invención.

Se especula si la absorción linfática efectiva de moléculas con alto log P y alta solubilidad en triglicéridos se puede lograr con bajas cantidades de lípidos relevantes para formulaciones de dosis única.

- 55 La optimización de la absorción linfática del Undecanoato de Testosterona se puede conseguir de dos maneras.

Primero la solubilización de componentes grasos en micelas puede conseguirse mediante la selección apropiada de surfactantes. La solubilización mejorará tanto la tasa de digestión de la grasa como la cantidad de fármaco y grasa

transportada sobre la capa de agua no agitada. La solubilización del fármaco y la formulación es parte del concepto de tecnología.

En segundo lugar, mediante la selección de lípidos que desencadenan el metabolismo lipídico en el tracto GI e inducen la liberación del fármaco en el sistema linfático. El contraste entre los datos informados de Khoo et al [1] y Schnabel et al [2] sugiere que tanto la composición grasa como la cantidad de grasa pueden mejorarse en comparación con la formulación TU de Andriol® Testocaps. La cantidad de grasa es un problema especialmente si el fármaco se toma en estado de ayunas, y si la composición de la grasa no es óptima o la cantidad es demasiado baja, la variación en la absorción será el resultado esperado.

La cantidad máxima de TU absorbida linfática puede estimarse a partir de la solubilidad de Undecanoato de Testosterona en triglicéridos y el triglicérido transportado (Int. J. Pharm., Vol. 34, 175-178, 1986). Esto se puede estimar en  $\sim 100 \text{ mg}$  (25% (de solubilidad en triglicéridos)  $\times 120 \text{ mg/g}$  (solubilidad en triglicéridos)  $\times 3,5 \text{ g}$  triglicéridos/10 h (triglicéridos transportados con formulación de 600 mg de grasa)).

Es muy probable que una formulación más eficiente basada en la incorporación de una cantidad mayor de solubilizantes y grasas seleccionados dará como resultado un aumento de la biodisponibilidad y/o disminución de la variabilidad. Además, se consigue una reducción en el efecto de los alimentos mediante un aumento de la biodisponibilidad y una disminución de la variabilidad.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende un derivado de testosterona que tiene un log P de al menos 5, en donde el derivado de testosterona es seleccionado de undecanoato de testosterona, el enantato de testosterona, oleato de testosterona o palmitato de testosterona, en donde el derivado de testosterona está presente en una cantidad de 0,5% a 20% en peso basado en el 100% del peso total de la composición, y un vehículo, en donde el vehículo comprende (a) un componente graso en una cantidad de al menos 500 mg suficiente para lograr la absorción linfática en un mamífero, en donde el componente graso comprende un monoglicérido de ácidos grasos de cadena larga, un triglicérido de ácidos grasos de cadena larga o un mono y triglicérido de ácidos grasos de cadena larga, en donde los ácidos grasos de cadena larga en los monoglicéridos se seleccionan de cadenas de ácidos grasos que tienen de 14 a 22 átomos de carbono y los ácidos grasos de cadena larga en los triglicéridos se seleccionan de cadenas de ácidos grasos que tienen de 14 a 22 átomos de carbono, y (b) un surfactante hidrofílico, en donde el surfactante hidrofílico se selecciona de etoxilatos de aceite de ricino hidrogenado, polisorbatos o cualquier otro surfactante hidrofílico con un valor del Balance Hidrófilo-Lipófilo (HLB) de 10 o superior, y cualquier combinación de los mismos, en donde la relación en peso (a): (b) es de 10:1 a 1:1.

En una realización, el vehículo comprende además (b) un surfactante hidrofílico, en donde la relación (a):(b) es de 4:1 a aproximadamente 1:1. La relación (a):(b) puede variar de 50:50 a aproximadamente 70:30. En una realización, la relación (a):(b) varía entre aproximadamente 55:45 y aproximadamente 65:35, tal como aproximadamente 60:40.

El surfactante hidrofílico puede ser cualquiera de los aquí descritos. Los surfactantes hidrofílicos adecuados incluyen etoxilatos de aceite de ricino hidrogenado (tales como aceite de ricino Polioxil 35), polisorbatos (tales como polisorbato 80) o cualquier otro surfactante hidrofílico con un valor de del Balance Hidrófilo-Lipófilo (HLB) de 10 o superior y cualquier combinación de cualquiera de lo anterior.

En otra realización, el componente graso comprende además un triglicérido de ácidos grasos de cadena larga, en donde la relación en peso de triglicéridos a monoglicéridos está en el rango de aproximadamente 2,8: 1 a aproximadamente 1: 5. Cuando uno o más triglicéridos están presentes en el componente graso, la proporción de triglicérido a monoglicérido puede, por ejemplo, estar en el rango de aproximadamente 2: 1 a aproximadamente 1: 5, tal como de aproximadamente 3: 2 a aproximadamente 1:4. En una realización, la relación es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3.

En una realización adicional, el componente graso está presente en una cantidad suficiente para potenciar o promover el transporte linfático intestinal del derivado de testosterona tras la administración oral en estado de ayuno, así como en estado alimentado, en comparación con una composición sin el componente graso.

En una todavía realización adicional, el componente graso está sustancialmente libre (por ejemplo, contiene menos del 1% en peso) de aceite de menta y/o aceite de borraja. En otra realización, la formulación está libre de aceite de menta y/o aceite de borraja.

En una realización adicional, la cantidad de componente graso es al menos 600 mg, al menos 700 mg, al menos 800 mg, al menos 1000 mg, tal como de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg.

En una realización todavía adicional, la composición presenta un  $AUC_{(0-inf)}$  (en ayunas)/ $AUC_{(0-inf)}$  (alimentado) de al menos aproximadamente 0,4. Esta formulación presenta una biodisponibilidad mejorada y un efecto alimenticio reducido. Sin estar limitado por o limitado a la teoría, se cree que la formulación logra este resultado mejorando la absorción de la testosterona por el sistema linfático intestinal en lugar de por medio de la circulación portal. En una realización preferida, la formulación exhibe un  $AUC_{0-inf}$  (en ayunas)/ $AUC_{0-inf}$  (alimentado) (es decir,  $AUC_{(0-inf)}$  (en ayunas)/ $AUC_{(0-inf)}$  (alimentado) de al menos aproximadamente 0,5. En otras realizaciones preferidas, la formulación presenta un  $AUC_{0-}$

inf (en ayunas)/AUC<sub>0-inf</sub> (alimentado) de al menos aproximadamente 0,6, al menos aproximadamente 0,7, o al menos aproximadamente 0,8.

En una realización adicional, los ácidos grasos de cadena larga en los monoglicéridos se seleccionan entre cadenas de ácidos grasos que tienen de 14 a 22 átomos de carbono, tales como de 16 a 20 átomos de carbono.

- 5 En una realización adicional, los ácidos grasos de cadena larga en los triglicéridos se seleccionan de cadenas de ácidos grasos que tienen de 14 a 22 átomos de carbono, tales como de 16 a 20 átomos de carbono.

- 10 Los ácidos grasos adecuados para los monoglicéridos y triglicéridos incluyen (A) ácido linoléico (18: 3), (B) ácido oleico (18: 1), (C) ácido palmítico (16), (D) ácido linoleico (18: 2), y (E) esteárico (18: 0). (El primer número en el paréntesis en el texto anterior se refiere al número de átomos de carbono en la cadena de ácido graso y el segundo número se refiere al grado de insaturación (por ejemplo, 1 se refiere a 1 doble enlace).

Cuando los triglicéridos están presentes en el componente graso, pueden estar típicamente presentes como aceites. En una realización adicional, el componente graso que comprende un triglicérido de ácidos grasos de cadena larga se selecciona de un aceite tal como aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cártamo o cualquier combinación de los mismos.

- 15 A veces, el componente graso no comprende ningún triglicérido sino solamente monoglicérido tal como monooleato de glicerol.

En otra realización, el componente graso comprende monoglicéridos y triglicéridos.

En una realización adicional, el componente graso se selecciona de aceite de oliva.

En una realización adicional adicional, el componente graso se selecciona de aceite de soja.

- 20 En una realización adicional, el componente graso se selecciona de una mezcla de aceite de oliva y monooleato de glicerol.

En una todavía realización adicional, el componente graso se selecciona de una mezcla de aceite de soja y monooleato de glicerol.

- 25 La formulación del vehículo puede ser un líquido y también puede ser autoemulsionante cuando se introduce en medios acuosos. En una cierta realización, la composición, después de la dilución en agua purificada, forma gotitas con un  $d_{50}$  de menos de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ . En una realización adicional, la composición, después de la dilución en agua purificada, forma gotitas con un  $d_{50}$  de menos de aproximadamente 40 micrómetros, tal como menos de aproximadamente 20 micrómetros, menos de aproximadamente 10 micrómetros o menos de aproximadamente 5 micrómetros, tales como gotitas que tiene un  $d_{50}$  que varía entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ , tal como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ .

- 30 En una realización adicional, el derivado de testosterona está en un núcleo sólido, tal como un núcleo de tableta.

En una realización todavía adicional, el vehículo se carga en el núcleo sólido. Cuando la composición está en forma de una tableta, el derivado de testosterona puede disolverse opcionalmente en el vehículo o el derivado de testosterona puede opcionalmente estar lleno o parcialmente incluido en el núcleo de la tableta antes de cargar el vehículo. En una realización, el derivado de testosterona se disuelve en el vehículo y se carga en el núcleo sólido.

- 35 Cuando la forma de dosificación es sólida, puede ser una tableta comprimida o moldeada que tiene una dureza de aproximadamente 20 N a aproximadamente 150 N.

- 40 En una realización adicional, el derivado de testosterona (que tiene un log p de al menos 5) es undecanoato de testosterona. Cuando el derivado de testosterona es undecanoato de testosterona está típicamente presente en cada dosis (tableta, cápsula o líquido, gel o gránulos prescritos) en una cantidad de aproximadamente 10 mg a 200 mg, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 150 mg, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 80 mg. En realizaciones adicionales, la forma de dosificación oral sólida incluye aproximadamente 20, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 75 o aproximadamente 80 mg del undecanoato de testosterona.

- 45 La presente composición farmacéutica es altamente estable y al menos aproximadamente 95% en peso del derivado de testosterona, tal como undecanoato de testosterona, está presente en la composición después de 2 años de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa.

- 50 En una realización adicional el derivado de testosterona está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20% y típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso basado en 100% del peso total de la composición. Además, el derivado de testosterona puede estar presente en la composición entre aproximadamente 3 y aproximadamente 15%, basado en el peso total de la composición. Por ejemplo, la

composición puede incluir de aproximadamente 1 a aproximadamente 12% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 8% del derivado de testosterona, basado en el peso total de la composición.

5 La composición de la presente invención se puede seleccionar entre un líquido, un gel, un gránulo, una cápsula o una tableta. En una realización, la composición, por ejemplo oral, podría ser un líquido. En tal caso, el derivado de testosterona se solubiliza en el vehículo. En otra realización, la composición, por ejemplo oral, es una cápsula, y en este caso el derivado de testosterona se solubiliza en el vehículo y se rellena en cápsulas blandas o duras.

10 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral, tal como una forma de dosificación oral sólida, que comprende la composición farmacéutica de la invención. La composición puede incorporarse en una forma de dosificación oral sólida que tiene un portador sólido como se discute a continuación. El derivado de testosterona puede solubilizarse en el vehículo o puede ser total o parcialmente añadido al portador sólido antes de la carga del portador.

Aún otra realización es una tableta oral que comprende (i) un excipiente poroso, (ii) opcionalmente un aglutinante o agente potenciador de la liberación, (iii) opcionalmente un desintegrante u otros excipientes de tabletas estándar, (iv) una composición de la presente invención.

15 La forma de dosificación oral sólida puede prepararse preparando un granulado del excipiente poroso y opcionalmente un aglutinante y/o agente potenciador de la liberación y preparando una tableta cargable que comprende un excipiente poroso, opcionalmente un aglutinante, opcionalmente un agente potenciador de la liberación, opcionalmente un desintegrante y opcionalmente otros excipientes normales de tableta (aglutinantes, lubricantes, potenciadores de flujo, etc.) y cargar la mezcla de un derivado de testosterona en el vehículo en las  
20 tabletas, hasta que el derivado de testosterona se carga, por ejemplo, hasta aproximadamente 50% o más (por ejemplo 70% o más) de la capacidad de carga.

La carga puede realizarse colocando la tableta en una cantidad en exceso del derivado de testosterona en el vehículo durante un tiempo suficiente. En una realización, la carga se realiza bajo presión. El periodo de tiempo de carga del undecanoato de testosterona puede ser de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 10 horas.

25 Preferiblemente, la forma de dosificación oral sólida incluye al menos aproximadamente 500 mg, al menos aproximadamente 550 mg, o al menos aproximadamente 600 mg de los lípidos de cadena larga. En una realización adicional, el contenido total de lípidos de cadena larga en la forma de dosificación oral sólida varía entre aproximadamente 600 y aproximadamente 800 mg, tal como de aproximadamente 600 a aproximadamente 700 mg.

30 Una realización típica de la forma de dosificación oral sólida comprende (A) un portador sólido que comprende dióxido de silicio poroso; y (B) una mezcla que comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 mg de undecanoato de testosterona en un vehículo que comprende (a) un componente graso en una cantidad suficiente para lograr la absorción linfática en un mamífero, en donde el componente graso comprende un monoglicérido de ácidos grasos de cadena larga, y (ii) opcionalmente, uno o más surfactantes hidrofílicos, en donde (ai) la mezcla se  
35 carga en el dióxido de silicio poroso, y (bi) la forma de dosificación oral sólida comprende de aproximadamente 600 a aproximadamente 1000 mg de lípidos de cadena larga (por ejemplo, de aproximadamente 600 a aproximadamente 800 mg).

Como se explica aquí la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse para evitar el requisito de administrar oralmente un derivado de testosterona (tal como undecanoato de testosterona) en el estado alimentado.

40 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende un derivado de testosterona que tiene un log P de al menos 5, en donde el derivado de testosterona se selecciona de undecanoato de testosterona, enantato de testosterona, oleato de testosterona o palmitato de testosterona, en donde el derivado de testosterona está presente en una cantidad de 0,5% a 20% en peso basado en el 100% del peso total de la composición, y un vehículo, en donde el vehículo comprende (a) un componente graso en una  
45 cantidad de al menos 500 mg suficiente para lograr la absorción linfática en un mamífero, en donde el componente graso comprende un monoglicérido de ácidos grasos de cadena larga, un triglicérido de ácidos grasos de cadena larga o un mono y triglicérido de ácidos grasos de cadena larga, en donde los ácidos grasos de cadena larga en los monoglicéridos se seleccionan de cadenas de ácidos grasos que tienen de 14 a 22 átomos de carbono y los ácidos grasos de cadena larga en los triglicéridos se seleccionan de cadenas de ácidos grasos que tienen de 14  
50 a 22 átomos de carbono, y (b) un agente surfactante hidrofílico, en donde el surfactante hidrofílico se selecciona de etoxilatos de aceite de ricino hidrogenado, polisorbatos o cualquier otro surfactante hidrofílico con un valor del balance Hidrófilo-Lipófilo (HLB) de 10 o más, y cualquier combinación de los mismos, en donde la relación en peso (a): (b) es de 10: 1 a 1: 1 para uso en el tratamiento de afecciones asociadas con una deficiencia o ausencia de testosterona endógena en un mamífero en necesidad de la misma.

55 En particular, la composición se administra oralmente como una terapia de reemplazo de testosterona. La terapia de reemplazo de testosterona puede ser para un trastorno hipogonadal primario o secundario, tal como eunucoidismo, hipopituitarismo, impotencia endocrina, disminución de la libido o infertilidad debido a trastornos de la espermatogénesis.

En particular, un método de terapia de reemplazo de testosterona, que comprende administrar oralmente a un sujeto mamífero en necesidad del mismo (por ejemplo, en estado de ayuno) una forma de dosificación oral sólida o composición farmacéutica oral de la presente invención, conduce a un tratamiento y cumplimiento mejorados.

5 La forma de dosificación oral sólida de la presente invención puede proporcionar una serie de ventajas sobre los métodos convencionales para el suministro de un derivado de testosterona dentro del sujeto. Por ejemplo, las formas de dosificación oral sólidas que comprenden la composición de la presente invención pueden proporcionar biodisponibilidad suficiente del derivado de testosterona independientemente de si el sujeto está en estado alimentado o en ayunas. Por consiguiente, en los métodos de tratamiento descritos, las formas de dosificación oral sólidas pueden administrarse en el estado alimentado o en ayunas. Esta es una ventaja particular cuando se trata a una población de hombres mayores, que típicamente no comen una cantidad suficiente para lograr una absorción satisfactoria de testosterona a partir de formulaciones convencionales. Además, las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención pueden evitar sustancialmente el paso de la testosterona al hígado a través de la sangre portal.

15 La formulación en forma de una tableta puede tener varias ventajas, incluyendo la posibilidad de incluir recubrimientos funcionales, protección contra el oxígeno, liberación dirigida, uso de excipientes que no son compatibles con cápsulas, proceso de producción más sencillo y uso de equipo estándar.

#### Derivado de la testosterona

20 El derivado de testosterona puede ser bien sea un profármaco o una sal de testosterona como se ha explicado anteriormente. El derivado de testosterona debe tener un log P de al menos 5. Preferiblemente, el derivado de testosterona tiene un log P de al menos 6. El derivado de testosterona puede estar presente a una concentración de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 320 mg (basado en la cantidad total del derivado de testosterona en cada dosis). Por ejemplo, la concentración puede ser de aproximadamente 10 a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mg. Por ejemplo, la concentración puede ser de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 mg.

25 Como se explicó anteriormente, el derivado de testosterona puede solubilizarse en el vehículo antes de cargarse en el portador sólido de la forma de dosificación oral sólida o el derivado de testosterona puede solubilizarse en el vehículo antes de cargarlo en una cápsula.

30 En una realización típica, la forma de dosificación oral incluye el derivado de testosterona tal como parcialmente o totalmente incorporado en el núcleo de la tableta junto con un portador sólido y el vehículo se carga en este núcleo de la tableta para crear la forma de dosificación oral sólida. El vehículo cargado puede estar bien sea sin o tener algo del derivado de testosterona solubilizado.

35 En una realización adicional de la composición, el derivado de testosterona es undecanoato de testosterona y al menos 25% del undecanoato de testosterona se disuelve y solubiliza a partir de dicha composición en 180 minutos, según se determina mediante el Método II de USP XXIII Padle usando agua que contiene SLS al 2% a 37 °C como el medio de disolución y 100 rpm como la tasa de agitación.

#### El vehículo

El vehículo puede estar compuesto de lípidos y opcionalmente surfactantes hidrofílicos como se explica aquí.

40 Por lípidos se entiende que se refiere, si no se indica de otro modo, ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados y derivados de los mismos. Los derivados incluyen ésteres tales como mono-, di- y triglicéridos, así como fosfolípidos u otros ésteres de glicéridos.

45 Los lípidos pueden estar compuestos de ácidos grasos de cadena larga de C<sub>14</sub> a C<sub>22</sub> o un derivado de los mismos, indicando desde 14 átomos de carbono en la cadena de ácido graso hasta 22 átomos de carbono en la cadena de ácido graso. El ácido graso puede ser un ácido graso saturado, monoinsaturado o poliinsaturado o un derivado del mismo. Cada cadena en el ácido graso o glicérido puede tener, por ejemplo, 0, 1, 2, o 3 dobles enlaces. El término "lípidos de cadena larga" se refiere a ácidos grasos de cadena larga (es decir, C<sub>14</sub> o superior, tales como C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub> o C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>), así como derivados de ácidos grasos de cadena larga. Ejemplos de lípidos adecuados para el vehículo incluyen aquellos que estimulan la producción de lípidos endógenos tales como los descritos en la Patente U.S. No. 6.096.338. Los lípidos pueden formularse con el undecanoato de testosterona en forma de un aceite derivado naturalmente, tal como aceite de soja, aceite de oliva, aceite de cacahuate, aceite de colza, aceite de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de girasol, aceite de semilla de algodón, aceite de palma, aceite de arachis, aceite de cártamo, o una combinación de los mismos. Otros lípidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, mono y diglicéridos de los aceites anteriormente mencionados, monooleato de glicerol, monolinoleato de glicerilo, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

55 Los lípidos se pueden usar solos o en combinación con uno o más. En una realización, los lípidos solos o en combinación con un surfactante estimulan la producción de lípidos endógenos o de otro modo potencian o promueven el transporte linfático de la testosterona. Por ejemplo, el vehículo puede seleccionarse entre lípidos de cadena larga y lípidos de cadena larga en combinación con un surfactante hidrofílico.

- Ejemplos de surfactantes que pueden ser adecuados incluyen ésteres de mono- o di-glicéridos (tales como los ésteres acético, succínico, láctico, cítrico o tartárico), propilenglicol, mono o diésteres de ácidos grasos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, ácido y éster etoxilatos de ácidos grasos, ésteres de sorbitano de ácidos grasos, productos de transesterificación de triglicéridos de aceites vegetales naturales o hidrogenados y polialquilenpolioles,
- 5 etoxilatos de alcoholes, copolímeros de polioxietileno o polioxipropileno, fosfolípidos, derivados de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (tales como polisorbato, por ejemplo polisorbato 80), aceite de ricino o etoxilatos de aceite de ricino hidrogenado, por ejemplo aceite de ricino Polioxil 35/Cremophor EL™, surfactantes aniónicos tales como laurilsulfato de sodio u oleato de sodio, surfactantes de alquilfenol, así como mezclas de tales surfactantes. En tales combinaciones, el surfactante puede actuar para ayudar a la captación del ácido graso desde el lumen intestinal. En
- 10 una realización, se utiliza un surfactante hidrofílico con un valor HLB > 10, tal como Cremophor EL™, opcionalmente en combinación con un cosurfactante, que puede ser un surfactante hidrófobo con un valor HLB < 10.
- Típicamente, el vehículo comprende un lípido seleccionado de aceite de oliva, aceite de soja, monooleato de glicerol, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. En una realización, el vehículo comprende aceite de oliva y monooleato de glicerol. En otra realización, el vehículo comprende aceite de soja y monooleato de glicerol.
- 15 Cuando, el vehículo comprende un surfactante, se selecciona típicamente de polisorbato 80, aceite de ricino Polioxilo 35 y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.
- En una realización, el vehículo comprende (a) los lípidos de aceite de oliva y de monooleato de glicerol y (b) el surfactante aceite de ricino Polioxil 35.
- 20 En una realización preferida, el vehículo comprende (a) los lípidos aceite de soja y monooleato de glicerol, y (b) el surfactante aceite de ricino Polioxil 35.
- En otra realización preferida, el vehículo comprende (a) los lípidos aceite de oliva y monooleato de glicerol, y (b) los surfactantes polisorbato 80 y aceite de ricino polioxil 35.
- 25 En una realización adicional, el vehículo comprende una mezcla de (a) lípidos de cadena larga, y (b) surfactantes (surfactantes hidrofílicos). La relación en peso de (a):(b) puede variar de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:1. Por ejemplo, la relación en peso de (a): (b) puede ser de aproximadamente 4: 1 a aproximadamente 1: 1. En una realización, la relación en peso de (a):(b) varía entre aproximadamente 3: 1 y aproximadamente 1: 1. En otra realización, la relación en peso de (a):( b) varía entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1: 1. En una realización preferida, la relación en peso de (a):(b) es aproximadamente 3: 2.
- 30 El vehículo está preferiblemente presente en una cantidad suficiente para potenciar o promover el transporte linfático del undecanoato de testosterona. Véase Porter et al., Pharm. Res. 20(9): 1460-1465 (2003). En una realización, el componente graso está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 500 mg. Por ejemplo, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 4 g, tal como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g, correspondiente a una cantidad que podría ser fácilmente incorporada en una sola forma de dosificación oral sólida. En otra realización, el componente graso está presente en una cantidad que es al menos aproximadamente
- 35 600 mg, por ejemplo, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1200 mg o de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1000 mg.
- El vehículo puede formularse como emulsiones o microemulsiones basadas en lípidos, o formulaciones autoemulsionantes o automicroemulsionantes. Las formulaciones autoemulsionantes y automicroemulsionantes son aquellas que forman espontáneamente emulsiones o microemulsiones al contacto de los contenidos de la forma de
- 40 dosificación oral sólida con los fluidos gástricos o intestinales y que comúnmente se denominan sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) o sistemas de suministro de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS). El derivado de testosterona está destinado para ser solubilizado en el vehículo bien sea antes o después de la carga del vehículo en la forma de dosificación oral.
- El portador sólido
- 45 El portador sólido comprende un excipiente poroso y opcionalmente un aglutinante y/o un desintegrante. El portador sólido puede ser inerte o alternativamente el portador sólido puede haber incorporado el componente de testosterona en parte o completo. El portador sólido puede estar en forma de una tableta. El portador sólido es capaz de cargar un vehículo.
- 50 Cuando el portador sólido está en forma de gránulos, el tamaño de partícula medio de los gránulos puede variar entre aproximadamente 5 micrones y aproximadamente 600 micrones, por ejemplo de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 micrones. Los gránulos pueden comprimirse para formar una tableta que se usa como portador sólido.
- El excipiente poroso
- 55 El excipiente poroso forma típicamente el volumen del portador sólido. El excipiente poroso (y el portador sólido) tiene una porosidad de, por ejemplo, mayor que aproximadamente 10% v/v, tal como mayor que aproximadamente 15% v/v, mayor que aproximadamente 20% v/v, mayor que aproximadamente 30% % v/v o mayor que



aproximadamente 30% v/v. En una realización preferida, la porosidad es mayor que aproximadamente 30% v/v, por ejemplo, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50% v/v. En otra realización, la porosidad es de hasta aproximadamente 97% (por ejemplo, de aproximadamente 90 a aproximadamente 94%) (tal como Zeopharm o Aeroperl).

- 5 El excipiente poroso puede tener un tamaño medio de partícula de aproximadamente 5 micrones a aproximadamente 600 micrones, por ejemplo de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 micrones. En una realización, el excipiente poroso puede tener un tamaño de partícula de aproximadamente 10 micrones a aproximadamente 150 micrones.

- 10 El portador sólido puede incluir el excipiente poroso a una concentración de aproximadamente 20% p/p o más, tal como aproximadamente 25% p/p o más, aproximadamente 30% p/p o más, aproximadamente 35% p/p o más, aproximadamente 40% p/p o más, aproximadamente 45% p/p o más, aproximadamente 50 p/p o más, aproximadamente 60% p/p o más, aproximadamente 70% o más, aproximadamente 80% o más, aproximadamente 90% o más, o aproximadamente 95% o más, o aproximadamente 98% o más. En realizaciones adicionales, el excipiente poroso está presente a una concentración de aproximadamente 20% a aproximadamente 95% p/p, tal como de aproximadamente 30% a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 60% a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 65% a aproximadamente 85% p/p, de aproximadamente 75% a aproximadamente 85% p/p o de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% p/p, basado en el 100% del peso total del portador sólido.

- 20 Ejemplos de excipientes porosos incluyen, pero no se limitan a, óxidos metálicos, silicatos metálicos, carbonatos metálicos, fosfatos metálicos, sulfatos metálicos, alcoholes de azúcar, azúcares, celulosas, derivados de celulosa y cualquier combinación de los mismos. En una realización preferida, el excipiente poroso es un silicato metálico, por ejemplo, un dióxido de silicio, tal como Zeopharm (disponible en J.M. Huber Corporation) o Aeroperl (disponible en las industrias Evonik). En otra realización preferida, el excipiente poroso es un óxido metálico, tal como aluminometasilicato de magnesio

- 25 Los óxidos metálicos incluyen como ejemplos, pero no se limitan a, óxido de magnesio, óxido de calcio, óxido de zinc, óxido de aluminio, dióxido de titanio (tales como Tronox A-HP-328 y Tronox A-HP-100), dióxidos de silicio (tales como Aerosil, Cab-O-Sil, Syloid, Aeroperl, Sunsil (perlas de silicio), Zeofree, Zeopharm, Sipernat) y mezclas de los mismos. En una realización, el óxido metálico es dióxido de titanio, dióxido de silicio o una mezcla de los mismos. Los dióxidos de silicio pueden subdividirse en sílicas porosas y no porosas.

- 30 Los silicatos metálicos incluyen como ejemplo, pero no se limitan a, silicato de sodio, silicato de potasio, silicato de magnesio, silicato de calcio incluyendo silicato de calcio sintético tal como, por ejemplo, Hubersorp, silicato de zinc, silicato de aluminio, aluminosilicato de sodio tal como, por ejemplo, Zeolex, silicato de magnesio y aluminio, metasilicato de magnesio y aluminio, metasilicato de aluminio. El excipiente poroso puede ser un silicato de aluminio hidratado o un silicato de metal alcalinotérreo, tal como metasilicato de magnesio y aluminio (por ejemplo, Neusilin disponible de Fuji Chemical Co.).

- 40 Los fosfatos metálicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato de sodio, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de dihidrógeno sódico, fosfato de potasio, fosfato de hidrógeno dipotásico, fosfato de dihidrogeno de potasio, fosfato de calcio, fosfato de magnesio, fosfato de zinc, fosfato de aluminio y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el excipiente poroso puede ser fosfato de calcio anhidro dibásico, fosfato de calcio dihidratado dibásico, fosfato de calcio tribásico o una combinación de los mismos.

- Los sulfatos metálicos de ejemplo incluyen, por ejemplo, sulfato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, hidrógeno sulfato de potasio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc y sulfato de aluminio y mezclas de los mismos.

- 45 Ejemplos de alcoholes de azúcar incluyen, por ejemplo, sorbitol, xilitol, manitol, maltitol, inositol y/o puede ser un azúcar seleccionado del grupo que consiste en mono-, di- o polisacáridos incluyendo sacarosa, glucosa, fructosa, sorbosa, xilosa, lactosa, dextrano, derivados de dextrano, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

- Las celulosas y derivados de celulosa de ejemplo incluyen, por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, derivados de celulosa incluyendo perlas celulósicas porosas: celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa etc.

- 50 Excipientes adicionales

- 55 La forma de dosificación oral sólida puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales excipientes incluyen, pero no se limitan a, agentes de relleno, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, potenciadores, agentes humectantes, surfactantes, antioxidantes, depuradores de metales, agentes de ajuste del pH, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, agentes reguladores, agentes quelantes, agentes estabilizantes, agentes colorantes, agentes de formación de complejos, agentes emulsionantes y/o solubilizantes, agentes potenciadores de la absorción, agentes de liberación modificados, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, humectantes y agentes endulzantes.

- 5 Ejemplos de agentes de relleno, diluyentes y/o aglutinantes adecuados incluyen lactosa (por ejemplo, lactosa secada por aspersión,  $\alpha$ -lactosa,  $\beta$ -lactosa), celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa, sacarosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluidos el almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato de calcio básico, hidrogeno fosfato de calcio, hidrato de fosfato de dicalcio) sulfato, carbonato de calcio e hidrógeno fosfato de potasio.
- Ejemplos de depuradores de metales incluyen, pero no se limitan a, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido oxálico, EDTA y sales de los mismos, y DPTA (ácido dietilentriaminopentaacético) y sales de los mismos.
- 10 Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, BHT, BHA, galato de propilo, tocoferoles, TBHQ (t-butil hidroquinona) y palmitato de ascorbilo.
- Ejemplos de diluyentes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa y azúcar.
- 15 Ejemplos de aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, acacia, ácido alginico, agar, carragenano de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, pectina, PEG, povidona, maltodextrina y almidón pregelatinizado.
- Ejemplos de deslizantes y lubricantes incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílica coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, estearil fumarato de sodio, polietilenglicoles, sulfatos de alquilo, benzoato de sodio y acetato de sodio.
- 20 Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, galato de propilo, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, acetato de tocoferol, hemisuccinato de tocoferol y TPGS u otros derivados de tocoferol. La concentración de un antioxidante y/o un agente estabilizante en la tableta puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 5% p/p (basado en el 100% del peso total de la tableta descargada).
- 25 La forma de dosificación oral sólida también puede incluir uno o más componentes que modulan bioquímicamente el metabolismo del profármaco de testosterona, tal como undecanoato de testosterona, a testosterona si se está usando un profármaco, y/o metabolismo de testosterona a dihidrotestosterona (DHT). Por ejemplo, inhibidores naturales y sintéticos de la  $5\alpha$ -reductasa, que es una enzima presente en enterocitos y otros tejidos que catalizan la conversión de testosterona en DHT. La inhibición completa o parcial de esta conversión puede tanto aumentar como mantener los niveles en suero de DHT. El aceite de borraja, que contiene una cantidad significativa del inhibidor de la  $5\alpha$ -reductasa, ácido gamma-linolénico (GLA), es un ejemplo de un modulador natural del metabolismo del undecanoato de testosterona. Excepto dentro del aceite de borraja, por supuesto, el GLA podría añadirse directamente como un componente separado de la forma de dosificación oral sólida de la invención. Se conocen en la técnica muchos inhibidores naturales de la  $5\alpha$ -reductasa (por ejemplo, galato de epigallocatequina, una catequina derivada principalmente de té verde y extracto de palma de sierra de bayas de la especie *Serenoa repens*), todos los cuales pueden ser adecuados en la presente invención. Ejemplos no limitativos de inhibidores sintéticos de  $5\alpha$ -reductasa adecuados para uso en la presente invención incluyen finasterida y dutasterida.
- 30 Forma de dosificación oral sólida
- La cantidad de portador sólido en la forma de dosificación oral sólida puede variar dependiendo de su porosidad, como la formulación líquida. La forma de dosificación sólida incluye preferiblemente al menos 600 mg de grasas (lípidos) y surfactantes suficientes para permitir la absorción linfática en estado de ayuno.
- 45 Dado que la forma de dosificación oral sólida, tal como tableta o cápsula, está destinada a la ingestión oral por un mamífero, tal como un sujeto humano, la forma de dosificación oral sólida pesa preferiblemente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 5000 mg, tal como de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 2000 mg, o de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1500 mg. En una realización, la forma de dosificación oral sólida pesa de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 1200 mg.
- 50 La forma de dosificación oral sólida (por ejemplo, tableta oral) descrita en este documento puede contener opcionalmente uno o más recubrimientos, tales como un subrecubrimiento y/o cubrimiento de liberación modificada (por ejemplo, un recubrimiento entérico). El subrecubrimiento puede ser, por ejemplo, Opadray AMB OY-B. El recubrimiento entérico puede contener, por ejemplo, Acryl EZE, dimeticona y citrato de trietilo.
- 55 En una realización, la forma de dosificación oral sólida no tiene un recubrimiento. En una realización preferida, la forma de dosificación oral sólida no tiene un recubrimiento entérico. En otra realización, la forma de dosificación oral sólida no tiene un recubrimiento de liberación modificada. En una realización preferida, la forma de dosificación oral

sólida proporciona liberación inmediata del derivado de testosterona. En aún otra realización, la forma de dosificación oral sólida proporciona una liberación prolongada del derivado de testosterona.

5 La forma de dosificación oral sólida puede estar en forma de una tableta. En una realización, la tableta es una tableta o comprimido moldeado, por ejemplo, que tiene una dureza de aproximadamente 20 N a aproximadamente 150 N. La dureza de la tableta puede ser de aproximadamente 30, 40 o 50 N a aproximadamente 70, 80, 90 o 100 N.

La tableta oral puede incluir uno o más excipientes, tales como los mencionados anteriormente incluyendo, pero sin limitarse a, agentes saborizantes, lubricantes, aglutinantes, conservantes y desintegrantes.

10 En otra realización, la forma de dosificación sólida comprende gránulos del portador sólido, derivado de testosterona en el vehículo y opcionalmente otros excipientes. Los gránulos se pueden rellenar, por ejemplo, en una cápsula que se administra.

Preparación de las formas de dosificación oral sólidas

15 Las formas de dosificación oral sólidas descritas en este documento pueden formarse mediante (i) preparación del portador sólido, (ii) preparación del vehículo, (iii) carga del vehículo en el portador sólido y llenado del gránulo en cápsulas.

En una realización, las tabletas de la presente invención se preparan mediante (ix) preparación del portador sólido, (iix) prensado del portador sólido y opcionalmente desintegrantes y/u otros excipientes de la tableta en tabletas cargables, (iiix) preparación del vehículo, (ivx) carga del vehículo en las tabletas cargables.

20 En una realización, el derivado de testosterona es parte del portador, en otra realización el derivado de testosterona se solubiliza en el vehículo, y en una tercera realización el derivado de testosterona está parcialmente en el portador y parcialmente solubilizado en el vehículo.

25 El derivado de testosterona y el vehículo juntos pueden estar en forma de un sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) o sistemas de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS). Véase, por ejemplo, la Publicación Internacional No. WO 2006/000227 y las Publicaciones U.S. No. 2009/0181083 y 2011/0244031. La etapa (ix) puede llevarse a cabo mezclando aglutinante o solución de aglutinante de pulverización sobre gránulos del excipiente poroso, granular la mezcla en un mezclador de alto cizallamiento y secar los gránulos para proporcionar el granulado.

El granulado portador se puede mezclar con excipientes de tabletas, por ejemplo desintegrantes, lubricantes, etc. y opcionalmente el derivado de testosterona y prensado en tabletas.

30 La preparación del vehículo se realiza mezclando simplemente los componentes y opcionalmente el derivado de testosterona hasta que aparezca una solución transparente.

35 La carga se realiza sumergiendo la tableta en el vehículo en un escedente del derivado de testosterona, se controla el periodo de tiempo para cargar el derivado de testosterona y puede variar de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas, tal como de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 hora. La carga también puede conseguirse vertiendo la mezcla de aceite calculada sobre un lecho de tabletas, por ejemplo, girando en alguna forma de un tambor

40 En todos los métodos anteriores, el granulado que comprende un excipiente poroso y un agente potenciador de la liberación puede compactarse, tal como comprimido o moldeado en una tableta que tiene una dureza adecuada, tal como una dureza de aproximadamente 20 N o más, aproximadamente 25 N o más, aproximadamente 30 N o más, aproximadamente 35 N o más, aproximadamente 40 N o más, aproximadamente 45 N o más, aproximadamente 50 N o más, aproximadamente 60 N o más, aproximadamente 70 N o más, aproximadamente 90 N o más, aproximadamente 100 N o más. En una realización, la dureza de la tableta es de aproximadamente 30 N a aproximadamente 150 N, tal como de aproximadamente 30 N a aproximadamente 100 N.

Métodos de tratamiento

45 La testosterona es una hormona endógena responsable del mantenimiento de la densidad ósea, la distribución de la grasa, la fuerza muscular y la masa, la producción de glóbulos rojos, la libido y la producción de esperma. El nivel de testosterona de los seres humanos machos alcanza su punto máximo durante la adolescencia antes de disminuir gradualmente después de los 30 años de edad. Un nivel disminuido de testosterona se conoce como síndrome de deficiencia de testosterona o hipogonadismo.

50 Las formas de dosificación se pueden administrar oralmente como una terapia de reemplazo de testosterona en condiciones asociadas con una deficiencia o ausencia de testosterona endógena en sujetos en necesidad de la misma. Los sujetos se pueden administrar la forma de dosificación oral en estado de ayuno o en estado alimentado.

La forma de dosificación de testosterona oral se utiliza como terapia de reemplazo de andrógenos. La terapia de reemplazo de andrógenos está indicada en machos para condiciones asociadas con una deficiencia o ausencia de testosterona endógena como hipogonadismo primario (congénito o adquirido) e hipogonadismo hipogonadotrópico (congénito o adquirido). El hipogonadismo o la baja testosterona es una condición común aún muy poco reconocida y mal tratada. La testosterona baja se define como tener un nivel de testosterona por debajo de la normal (testosterona < 300 ng/dL). Los hombres con baja testosterona tienen síntomas de deficiencia de andrógenos como la depresión, la libido reducida y baja energía y pueden sufrir de anemia, osteoporosis y debilidad muscular.

La terapia de reemplazo de andrógenos se utiliza para el trastorno hipogonadal primario o secundario, tal como eunucoidismo, hipopituitarismo, impotencia endocrina, disminución de la libido o infertilidad debido a trastornos del espermatogénesis. Típicamente se administra una cantidad farmacéuticamente efectiva de las formas de dosificación.

La forma de dosificación oral también se puede administrar para mejorar uno o más de los efectos colaterales de ciertas estrategias para la anticoncepción masculina. Por ejemplo, la anticoncepción masculina basada en progestina suprime sustancialmente la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante folicular (FSH), y por lo tanto suprime la espermatogénesis, dando como resultado una azoospermia clínica (definida como menos de aproximadamente 1 millón de espermatozoides/mL por 2 meses consecutivos). Sin embargo, la administración de progestinas también tiene el efecto colateral indeseable de reducir significativamente los niveles en suero de testosterona en estado estacionario. En tales situaciones, por ejemplo, puede ser preferible proporcionar preparaciones de progestina concomitantemente con el componente de testosterona. En una realización, se proporciona una dosificación oral sólida de acuerdo con la invención, que comprende progestina en una cantidad suficiente para suprimir sustancialmente la producción de LH y FSH en combinación con el componente de testosterona.

En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica es para administración oral, por ejemplo, una o dos veces al día. Típicamente se administra una cantidad farmacéuticamente efectiva de las formas de dosificación oral en tales terapias. Las formas de dosificación oral pueden ser tomadas por un sujeto que necesita terapia con testosterona una vez cada doce horas (dos veces al día) para mantener niveles deseables de testosterona en suero. En otra realización, las formas de dosificación oral sólidas son tomadas por un sujeto que necesita terapia con testosterona una vez cada veinticuatro horas (una vez al día). En general, los niveles de testosterona deseables son aquellos niveles encontrados en un sujeto humano caracterizado por no tener deficiencia de testosterona.

#### Definiciones

El término "sin efecto alimenticio" y "ausencia de efecto alimenticio" sobre la biodisponibilidad oral se refiere cuando el CI del 90 por ciento para la relación de medios geométricos poblacionales entre tratamientos alimentados y en ayunas, con base en datos transformados por log, está contenido en los límites de equivalencia de 80-125 por ciento para AUC<sub>0-inf</sub> (AUC<sub>0-t</sub> cuando es apropiado) y C<sub>max</sub>.

El término "estado en ayunas" se refiere a un estado del sujeto en el que los únicos lípidos, si los hay, presentes en el intestino del sujeto, aparte de cualquiera que pueda haber sido incluido en una formulación de acuerdo con la invención, son lípidos endógenos. Una referencia a la administración oral de un fármaco o formulación de acuerdo con la invención a un sujeto "en estado en ayunas" es una referencia a la administración oral en el sistema digestivo del sujeto de tal manera que durante la captación en el sistema linfático de una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco, el sujeto está en estado en ayunas. Esto generalmente significa que el sujeto no ha tomado una comida al menos 3 a 4 horas antes de la administración y, dependiendo de la tasa de absorción y la eficacia del fármaco, no se toma comida de 1 a 6 horas después de la comida.

El término "estado alimentado" tal como se utiliza aquí se refiere a cualquier estado del sujeto diferente de un "estado en ayunas" como se ha descrito anteriormente.

El término "log P" se refiere al coeficiente de partición de una sustancia. El log P de una sustancia es el logaritmo base diez de la relación de solubilidad de la sustancia en n-octanol a la solubilidad de la sustancia en agua.

El término "HLB" o "valor HLB" de un surfactante se refiere al Balance Hidrofílico-Lipofílico y es una medida del grado en que es hidrofílico o lipofílico, determinado mediante el cálculo de valores para las diferentes regiones de la molécula. Para surfactantes no iónicos, el  $HLB = 20 \cdot M_h/M$ , donde M es la masa molecular de la molécula completa y M<sub>h</sub> es la masa molecular de la porción hidrofílica de la molécula. Un valor de HLB de 0 corresponde a una molécula completamente lipofílica /hidrófoba, y un valor de 20 corresponde a una molécula completamente hidrofílica/lipofílica.

El término "producción de lípidos endógenos" tal como se utiliza aquí se refiere a la biosíntesis dentro de las células absorbentes intestinales de lípidos, incluyendo mono, di o triglicéridos y fosfolípidos, a partir de bioprecusores, cuyos bioprecusores podrían ser lípidos o conjugados lipídicos tales como glicéridos. Por ejemplo, la biosíntesis puede implicar la conversión de una especie lipídica incapaz de promover el transporte del fármaco en el sistema de transporte linfático en una especie que puede. El término "producción de lípidos endógenos" también puede referirse

a la translocación de especies lipídicas en los enterocitos de otras partes, de tal manera que la especie lipídica, o su metabolito lipídico, sea capaz de promover el transporte del fármaco al sistema de transporte linfático.

El término "mamífero" o "sujeto mamífero" como se usa aquí (son intercambiables) se refiere a todo tipo de mamíferos, tales como humanos, caballos, cerdos, perros, gatos, ovejas, etc.

- 5 Todos los encabezamientos y subtítulos se usan aquí únicamente por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

La citación de rangos de valores aquí, son meramente con la intención de servir como un método corto de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del rango, a no ser que se indique otra cosa aquí, y cada valor separado se incorpora en la especificación como si fuera citado individualmente aquí.

- 10 Todos los métodos descritos aquí pueden realizarse en cualquier orden adecuado a no ser que aquí se indique otra cosa o que se contradiga claramente por el contexto.

Los términos "un" y "uno" y "el" y referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención deben ser interpretados que abarcan tanto el singular como el plural, a menos que aquí se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto. Por lo tanto, "un" y "uno" y "el" pueden significar al menos uno, o uno o más.

- 15 El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o un lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado aquí, sólo tiene por objeto ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación del alcance de la invención a menos que se indique otra cosa.

La citación e incorporación de documentos de patente aquí se hace por conveniencia solamente y no refleja ninguna vista de la validez, patentabilidad y/o aplicabilidad de tales documentos de patente.

- 20 La descripción aquí de cualquier aspecto o realización de la invención usando términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos está destinado a proporcionar soporte para un aspecto similar o realización de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique de otro modo o se contradiga claramente por el contexto (por ejemplo, una composición descrita aquí que comprende un elemento particular debe entenderse como que describe también una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique otra cosa o claramente se contradiga por el contexto).
- 25

#### Ejemplos

La descripción adicional de la presente invención se hará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitativos. Debe tenerse en cuenta claramente que los ejemplos son meramente ilustrativos de la presente invención y no deben ser interpretados como limitativos del alcance de la invención de ninguna manera.

30

#### Ejemplo 1 Preparación de formulaciones de tabletas de testosterona oral

Se prepararon seis formulaciones de testosterona oral como se resume en la Tabla 1.

Tabla 1

Formulación	Resumen de los componentes
D1	Aceite de oliva: Mono-Oleato de glicerol 1:3 con Polisorbato 80: Aceite de ricino Polioxil 35 1:1, 60% de grasa, Undecanoato de testosterona en vehículo adsorbido en tableta cargable
D2	Aceite de soja: Mono-Oleato de glicerol 1: 1 con aceite de ricino Polioxil 35, grasa de grasa al 60%, undecanoato de testosterona en el vehículo adsorbido en la tableta cargable
D3	Aceite de soja: Mono-Oleato de glicerol 1: 1 con aceite de ricino Polioxil 35, grasa de grasa al 80%, undecanoato de testosterona en el vehículo adsorbido en la tableta cargable
D4	Aceite de soja: Mono-Oleato de glicerol 1: 1 con aceite de ricino Polioxil 35, grasa de grasa al 60%, Undecanoato de testosterona parcialmente (10%) en tableta cargable antes de cargar el vehículo y parcialmente en vehículo adsorbido en tableta cargable
D5	Aceite de soja: Mono-Oleato de glicerol 1: 1 con aceite de ricino Polioxil 35, grasa de grsa al 60%, undecanoato de testosterona en tableta cargable antes de cargar el vehículo
D6	Aceite de soja: Mono-Oleato de glicerol 1: 1 con aceite de ricino Polioxil 35, grasa de grasa al 60%, undecanoato de testosterona en el vehículo, relleno en cápsulas

El portador sólido

El portador sólido se produjo mezclando dióxido de silicio (Zeopharm) con maltodextrina al 40% (Lycatab DSH) y humedeciendo la mezcla con una cantidad adecuada de agua en un mezclador de alto cizallamiento. Después de la granulación, los gránulos se secaron sobre bandejas y se tamizaron.

- 5 Se preparó un portador sólido activo disolviendo Undecanoato de Testosterona en aceite de soja (concentración del 5%), mezclando dióxido de silicio (Zeopharm) con maltodextrina al 40% (Lycatab DSH) y humedeciendo la mezcla con la solución de undecanoato de testosterona y cantidad adecuada de agua en un mezclador de alto cizallamiento. Después de la granulación, los gránulos se secaron sobre bandejas y se tamizaron.

La composición portadora se da en la Tabla 2.

10

Tabla 2: Portadores sólidos

Materia prima	Portador sólido inactivo		Portador sólido activo	
	% en peso	mg/tableta	% en peso	mg/tableta
Dióxido de silicio (Zeopharm)	60.0	526.2	54.8	526.2
Maltodextrina (Lycatab DSH)	40.0	350.8	0.4	350.8
Undecanoato de Testosterona			8.3	4.0
Aceite de soja			36.5	80.0
Total	100.0	877.0	100.0	961.0

Tabletas cargables inactivas

El portador sólido preparado como se ha descrito se mezcló con 20% de croscarmelosa sódica durante 10 minutos. Luego se añadió estearato de magnesio al 0,5% y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla se comprimió en tabletas en una herramienta ovalada de 10 x 22 mm usando una prensa de tabletas Diaf. La composición de la tableta se da en la Tabla 3. La dureza de la tableta fue de 28 N.

15

Tabletas cargables activas

Para la cantidad completa de testosterona en tableta de núcleo cargable: Se mezcló el portador sólido preparado como se describe con 2% de croscarmelosa sódica y undecanoato de testosterona durante 10 minutos. Luego se añadió estearato de magnesio al 0,5% y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla se comprimió en tabletas en una herramienta ovalada de 10 x 22 mm usando una prensa de tabletas Diaf.

20

Para la cantidad parcial de testosterona en la tableta de núcleo cargable: Se mezcló el soporte sólido activo preparado como se ha descrito con 2% de croscarmelosa sódica durante 10 minutos. Después se añadió 0,5% de estearato de magnesio y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla se comprimió en comprimidos en una herramienta ovalada de 10 x 22 mm usando una prensa de tabletas Diaf.

25

Tabla 3: Tabletillas cargables

Materia prima	Núcleo de tableta cargable inactiva		Testosterona completamente en el núcleo de tableta cargable		Testosterona parcialmente en el núcleo de tableta cargable	
	% en peso	mg/tableta	% en peso	mg/tableta	% en peso	mg/tableta
Granulado de portador sólido	97.56	877.0	93.40	877.0		
Granulado de portador sólido activo					97.77	961.0
Croscarmelosa (Ac-Di-Sol)	1.95	17.54	1.87	17.54	1.78	17.54
Undecanoato de Testosterona			4.26	40.00		

Estearato de magnesio	0.49	4.39	0.47	4.39	0.45	4.39
Total	100%	898.9	100%	938.9	100%	982.9

Vehículos SEDDS

Se prepararon cuatro vehículos SEDDS diferentes (formulaciones A-D) para cargarlos en las tabletas cargables, como se muestra a continuación en la Tabla 4:

5

Tabla 4: Formulaciones SEDDS

Ingrediente	Formulación			
	A	B	C	D
SEDDS				
Aceite de oliva	9.00			
Aceite de soja		54.0	18.0	13.2
Mono-Oleato de Glicerol	27.0	54.0	18.0	18.0
Polisorbato 80	12.0			
Aceite de ricino Polioxil 35	12.0	72.0	9.0	24.0
Formulación (Undecanoato de Testosterona + SEDDS)				
SEDDS Inactivo para API	60.0	120.0	45.0	55.2
Undecanoato de Testosterona	2.40	4.8	2.40	2.16
API conc. en SEDDS	3.85%	3.85%	5.88%	3.77%

En cada caso, los componentes oleosos se dispersaron y se mezclaron para proporcionar un sistema de vehículo placebo monofásico claro. Antes de añadir el undecanoato de testosterona a la formulación B, se retiraron 60 g para cargar las tabletas cargables activas (formulación D5).

- 10 Después de la eliminación del vehículo placebo, el undecanoato de testosterona se dispersó y se mezcló en el sistema de cada vehículo durante la noche.

Forma de dosificación oral sólida

Todas las formas de dosificación sólidas se prepararon para contener 40 mg de undecanoato de testosterona y 600 mg de lípido de cadena larga. Las formas de dosificación sólidas se prepararon como sigue Tabla 5):

- 15 (a) Tabletillas cargables: La carga de tabletas se consiguió sumergiendo las tabletas cargables en el vehículo SEDDS. Se clasificaron 20 tabletas de cada formulación para asegurar la homogeneidad y se cargaron en un vaso de precipitados de 3 litros flotando las tabletas en un exceso del vehículo SEDDS y permitiendo que el vehículo fuera absorbido en la tableta.

- 20 (B) Cápsulas: Los SEDDS activos se dispensaron en una envoltura de cápsula vacía mediante una pipeta y las cápsulas se cerraron.

Tabla 5: Formas de dosificación oral sólidas

Ingrediente	Formulación por forma de dosificación sólida					
	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Formulación (Undecanoato de Testosterona + SEDDS)						
SEDDS A activo	1040 mg					
SEDDS B activo		1040 mg				1040 mg

SEDDS C activo			790 mg			
SEDDS D activo				956 mg		
SEDDS B inactivo					1000 mg	
tabletas cargables inactivas	1 tableta	1 tableta	1 tableta			
Tabletas cargables parcialmente activas				1 tableta		
tabletas cargables activas					1 tableta	
Cápsula de gelatina						1 cápsula

Ejemplo 2: Preparación de formulaciones de tabletas de testosterona oral

Se prepararon siete formulaciones de testosterona oral como se resume en la Tabla 6.

Tabla 6

Formulación	Resumen de los componentes
FD1	Aceite de oliva: Mono-Oleato de Glicerol 1:3 con Polisorbato 80: Aceite de ricino Polioxil 35 1:1, grasa al 60%, Undecanoato de Testosterona En vehículo adsorbido en tableta cargable
FD2	Aceite de soja: Mono-Oleato de Glicerol 1:1 con Aceite de ricino Polioxil 35, grasa al 60%, Undecanoato de Testosterona en vehículo adsorbido en tableta cargable
FD3	Aceite de soja: Mono-Oleato de Glicerol 1:1 con Aceite de ricino Polioxil 35, grasa al 80%, Undecanoato de Testosterona en vehículo adsorbido en tableta cargable
FD4	Aceite de soja: Mono-Oleato de Glicerol 1:1 con Aceite de ricino Polioxil 35, grasa al 60%, Undecanoato de Testosterona parcialmente (10%) en tableta cargable antes de cargar el vehículo y parcialmente en vehículo adsorbido en tableta cargable
FD5	Aceite de oliva: Mono-Oleato de Glicerol 65:35 con Polisorbato 80: Aceite de ricino Polioxil 35 1:1, grasa al 60%, Undecanoato de Testosterona En vehículo adsorbido en tableta cargable
FD6	Mono-Oleato de Glicerol con Aceite de ricino Polioxil 35, grasa al 60%, Undecanoato de Testosterona En vehículo adsorbido en tableta cargable
FD7	Aceite de soja: Mono-Oleato de Glicerol 1:1 con Aceite de ricino Polioxil 35, grasa al 60%, Undecanoato de Testosterona en vehículo, llenado en cápsulas

5

El portador sólido

El portador sólido se produjo mezclando dióxido de silicio coloidal (Aeroperl 300) con celulosa microcristalina al 10% (Avicel PH 101) e hipromelosa al 10% (Metolose 90SH-100SR) y luego granular la mezcla con una solución de hipromelosa (metolosa 90SH-100SR) más cantidad adecuada de agua en un mezclador de alto cizallamiento. Después de la granulación, los gránulos se secaron en un lecho fluido y se tamizaron.

10

Se preparó un portador sólido activo disolviendo Undecanoato de Testosterona en aceite de soja (concentración al 5%), mezclando dióxido de silicio coloidal (Aeroperl 300) con celulosa microcristalina al 10% (Avicel PH 101) e hipromelosa al 10% (Metolose 90SH-100SR) y luego granular la mezcla con una solución de hipromelosa (Metolose 90SH-100SR) más cantidad adecuada de agua en un mezclador de alto cizallamiento. Después de la granulación, los gránulos se secaron en un lecho fluido y se tamizaron.

15

La composición portadora se da en la Tabla 7.

Tabla 7: Portadores sólidos

Materia prima	Portador sólido inactivo	Portador sólido activo
---------------	--------------------------	------------------------



	% en peso	mg/tableta	% en peso	mg/tableta
Dióxido de silicio (Zeopharm)	80.0	655.2	72.56	650.83
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	10.0	81.9	9.07	81.35
Hipromelosa (Metolose 90SH-100SR)	10.0	81.9	9.07	81.35
Undecanoato de Testosterona	-	-	0.44	3.97
Aceite de soja	-	-	8.86	79.49
Total	100.0	819.0	100.0	897.0

Tabletas cargables inactivas

- 5 El portador sólido preparado como se describe: se mezcló con 2% de croscarmelosa sódica durante 10 minutos. Luego se añadió estearato de magnesio al 0,5% y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla se comprimió en tabletas en una herramienta ovalada de 10 x 22 mm usando una prensa de tabletas Diaf. La composición de la tableta se da en la Tabla 8. La dureza de la tableta era de 34 N.

Tabla 8: Tablet as cargables

Materia prima	Núcleo de tableta cargable inactiva		Núcleo de tableta cargable activa	
	% en peso	mg/tableta	% en peso	mg/tableta
Granulado de portador sólido inactivo	97.50	819.00		
Granulado de portador sólido activo			97.50	897.00
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	2.00	16.80	2.00	18.40
Estearato de magnesio	0.50	4.20	0.50	4.60
Total	100%	840.0	100%	920.0

Tabletas cargables activas

- 10 El portador sólido activo se preparó como se describe: se mezcló con 2% de croscarmelosa sódica durante 10 minutos. Luego se añadió estearato de magnesio al 0,5% y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla se comprimió en tabletas en una herramienta ovalada de 10 x 22 mm usando una prensa de tabletas Diaf. La composición de la tableta se da en la Tabla 8. La dureza de la tableta era de 29 N.

Vehículos SEDDS

- 15 Se prepararon seis vehículos SEDDS diferentes (formulaciones A-F) para cargarlos en las tabletas cargables, como se muestra a continuación en la Tabla 9:

Tabla 9: Formulaciones de SEDDS

Ingrediente	Formulación					
	A	B	C	D	E	F
SEDDS						
Aceite de oliva	13.59	-	-	-	33.17	-
Aceite de soja	-	63.02	27.99	21.51	-	-
Mono-Oleato de Glicerol	40.5	63.06	28.01	29.35	17.87	51.09
Polisorbato 80	18.02	-	-	-	17.01	-
Aceite de ricino Polioxil 35 (Cremóforo ELP)	17.99	84.02	13.98	39.16	16.99	34.08

## ES 2 638 981 T3

Undecanoato de Testosterona	3.5968	8.008	3.505	3.53102	3.4044	3.39901
API conc. en SEDDS	3.85%	3.85%	4.77%	3.77%	3.85%	3.85%

En cada caso, los componentes oleosos se pesaron y se mezclaron para obtener un sistema de vehículo placebo monofásico claro. Luego, se añadió el undecanoato de testosterona y se mezcló en el sistema de cada vehículo durante la noche.

### 5 Forma de dosificación oral sólida

Todas las formas de dosificación sólidas se prepararon para contener 40 mg de undecanoato de testosterona y 600 mg de lípido de cadena larga. Las formas de dosificación sólidas se prepararon como sigue (Tabla 10):

10 (a) Tabletas cargables: La carga de la tableta se consiguió colocando las tabletas cargables en una cacerola giratoria y vertió el vehículo SEDDS en la parte superior mientras giraba. La rotación se continuó hasta que las tabletas habían absorbido el SEDDS. Se cargaron 80 tabletas de cada formulación.

(b) Cápsulas: Los SEDDS activos se dispensaron en una envoltura de cápsula vacía mediante una jeringa y las cápsulas se cerraron.

Tabla 10: Formas de dosificación oral sólidas

Formulación	FD1	FD2	FD3	FD4	FD5	FD6	FD7
Núcleo de tableta inactiva	80 tabletas	80 tabletas	80 tabletas		80 tabletas	80 tabletas	
Núcleo de tableta activa				80 tabletas			
Tamaño de cápsula de gelatina 000							80 cápsulas
SEDDS A	83.2 g						
SEDDS B		83.2 g					83.2 g
SEDDS C			67.2 g				
SEDDS D				76.48 g			
SEDDS E					83.2 g		
SEDDS F						83.2 g	

### 15 Ejemplo 3: Estudio farmacocinético de dosis única en perros Beagle hembra en el estado en ayunas y alimentado

Se realizó un estudio farmacocinético de dosis única en perros Beagle hembra en estado en ayunas y en estado alimentado para demostrar un aumento de la biodisponibilidad y una variación reducida en la absorción, así como un efecto alimenticio reducido o nulo comparado con cápsulas Andriol®.

20 El undecanoato de testosterona se formuló en siete formas de dosificación oral sólidas diferentes denominadas FD1 a FD7. Las composiciones de FD1 a FD7 se proporcionan en el Ejemplo 2. Las cápsulas de Andriol® se incluyeron como comparador. En estado de ayuno, los perros fueron privados de comida de la tarde retirando el comedero. La comida se reanudó a las 8 horas después de la dosis. En estado alimentado, no se realizó ningún procedimiento de ayuno. Los perros fueron alimentados dentro de los 5 minutos después de la administración PO de tabletas de prueba/cápsulas o cápsulas de referencia.

25 La pentagastrina se dosificó vía IM (6 µg/kg, 200 µg/ml en agua) 30 minutos antes de la administración de la forma de dosificación oral sólida de undecanoato de testosterona para todos los grupos de tratamiento. Se administró pentagastrina para asegurar un pH bajo en el estómago del perro, que de otro modo no tendría un pH tan bajo como en los estómagos humanos. El pH gástrico se midió justo antes de la dosificación de pentagastrina y justo antes de la dosificación de undecanoato de testosterona.

30 El diseño de estudio en estado de ayuno fue un diseño cruzado, aleatorio, equilibrado e incluye 16 perros Beagle hembra que se dividieron en 8 grupos correspondientes al número de formulaciones de prueba. Cada formulación se

probó en total 4 perros con 2 perros en cada grupo (diseño paralelo). Para cada grupo, 2 animales cruzados después de 7 días de lavado total N = 4/brazo.

5 En estado alimentado se utilizó un diseño de estudio de grupo paralelo que tenía n = 4 perros hembra en cada grupo. Sólo las formulaciones FD3 y FD7 se probaron en estado alimentado en comparación con el comparador FD8. Cada formulación se dosificó como una dosis única de dos tabletas o cápsulas de 40 mg de undecanoato de testosterona, es decir, una dosis correspondiente a 80 mg de undecanoato de testosterona independientemente del peso corporal. Se utilizó un aplicador oral para la administración peroral (administración PO) y la tableta o cápsula se colocó directamente sobre el aditus laryngis del perro para asegurar que las tabletas/cápsulas no se masticaran sino que se tragaran enteras. Para asegurar que se recibió la dosis oral completa, los animales recibieron 100 ml de agua inmediatamente después de la dosificación de la tableta/cápsula.

10 Se tomaron muestras de sangre (aproximadamente ~ 0,5 ml) de cada animal en cada ocasión de dosificación en 10 puntos de tiempo hasta 24 horas después de la dosificación (0 (predosis), 1, 1,5, 2, 3, 5, 8, 12, 16 , 24 h). Las muestras se colocaron en tubos que contenían EDTA (K2) y se almacenaron en un bloque de hielo hasta que se centrifugaron a 4 °C para obtener plasma dentro de los 15 minutos de la recolección de la muestra. Todas las muestras se almacenaron a aproximadamente -80 °C hasta que se realizó el bioanálisis. Se midieron tanto undecanoato de testosterona como testosterona. Se aplicaron al menos dos curvas estándar más 6 muestras QC (duplicado a cada concentración) durante el análisis de la muestra para cada ensayo. El número real de curvas estándar y las muestras QC dependen de la cantidad de muestra desconocida.

15 Los parámetros de PK se determinaron mediante modelo no compartimental de herramienta de análisis no compartimental, software Pharsight Phoenix WinNonlin® 6.2. Los parámetros farmacocinéticos calculados fueron, por ejemplo, la exposición total o el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC<sub>0-inf</sub>, AUC<sub>0-t</sub>), pico de exposición (C<sub>max</sub>), Tiempo hasta el pico de exposición (T<sub>max</sub>) y la vida media (t<sub>1/2</sub>). Se calculó la variación en la absorción para cada forma de dosificación sólida oral y se comparó con la de las cápsulas de Andriol® tanto en estado alimentado como en ayunas. Los datos farmacocinéticos se proporcionan en las Tablas 11 y 12 para undecanoato de testosterona y testosterona, respectivamente.

Tabla 11. Resumen de los principales parámetros farmacocinéticos del undecanoato de testosterona después de la dosis oral a 80 mg (TU)/animal en perros beagle hembra (N = 4)

Parámetros PK	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>1/2</sub>	AUC <sub>0-last</sub>	AUC <sub>INF</sub>
Unidad	hr	ng/mL	hr	hr*ng/mL	hr*ng/mL
<u>Grupo de tratamiento</u> <u>Parámetros PK de Undecanoato de Testosterona en estudio en ayunas</u>					
FD1	1.88	483	0.801	1066	1086
FD2	1.88	962	0.487	1993	2012
FD3	2.00	1038	0.927	1981	1817
FD4	2.25	739	0.795	1855	1696
FD5	2.25	908	0.783	1797	1554
FD6	1.75	177	0.431	249	194
FD7	1.38	2710	0.438	4164	4166
Andriol®	1.63	142	0.557	205	209
<u>Grupo de tratamiento</u> <u>Parámetros PK de Undecanoato de Testosterona en estudio alimentado</u>					
FD3	1.75	836	1.16	1942	1992
FD7	1.13	1372	0.839	2257	2260
Andriol®	1.13	428	1.72	963	971

30 Tabla 12. Resumen de los principales parámetros farmacocinéticos de testosterona después de la dosis oral a 80 mg (TU)/animal en/AUC<sub>0-last</sub> (TU)/ animal en perros beagle hembra (N = 4)

Parámetros PK	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>1/2</sub>	AUC <sub>0-last</sub>	AUC <sub>INF</sub>	AUC <sub>0-last</sub> (T) /AUC <sub>0-last</sub> (TU)
---------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	--------------------	--

Unit	hr	ng/mL	hr	hr*ng/mL	hr*ng/mL	%
Grupo de Tratamiento		Parámetros PK de Testosterona en estudio <u>en ayunas</u>				
FD1	2.38	11.5	1.56	33.7	35.6	3.88
FD2	2.50	18.4	0.752	48.3	50.7	2.33
FD3	2.25	22.3	0.877	57.6	58.7	3.07
FD4	2.50	16.8	0.951	50.8	53.4	2.74
FD5	2.50	18.8	1.62	47.9	56.0	2.76
FD6	1.75	4.13	0.728	7.89	11.5	2.90
FD7	1.75	46.2	1.07	93.1	94.4	2.31
Andriol®	1.63	4.12	0.938	8.06	10.4	4.00
Grupo de tratamiento		Parámetros PK de Undecanoato de Testosterona en estudio <u>alimentado</u>				
FD3	2.00	19.7	1.99	64.6	70.5	3.31
FD7	1.50	21.0	1.29	53.6	54.5	2.41

## Ejemplo 4 Estudio de estabilidad de formas de dosificación oral sólidas

5 Se llevó a cabo un estudio de estabilidad piloto sobre los prototipos SEDD de aceite de soja y aceite de oliva cargado en tabletas. El SEDDS tenía una composición como se describe en el ejemplo 1, Tabla 1 para D1 y D2, respectivamente. Se cargó una cuarta parte del aceite en relación con las formulaciones D1 y D2 (es decir, 260 mg) en tabletas de núcleo de tamaño trimestral correspondientes para formar 10 mg de tabletas prototipo TU con un sistema SEDDs Aceite de oliva: Mono-oleato 1: 3 con Polisorbato 80: Aceite de ricino Polioxil 35 1:1, 60% de grasa (formulación D1A) y aceite de soja: monooleato 1: 1 con aceite de ricino Polioxil 35, 60% de grasa (formulación D2A).  
10 Las tabletas se sometieron a una estabilidad a temperatura ambiente cada una en un vial de vidrio de 25 ml cerrado con inserto de PTFE en la tapa de rosca.

15 Las formulaciones se analizaron en cuanto a la potencia y las impurezas relacionadas por extracción de las tabletas con metanol y análisis en un sistema de HPLC que consistía en una columna HPLC Kromasil C18 250 x 4,6 mm 5 µm mantenida a 30°C y eluida con metanol como fase móvil y detección a 260 nm. Actualmente hay disponibles datos de 6 meses para ambas formulaciones. Los resultados se dan en la tabla 13.

TABLA 13 Estabilidad de las formulaciones D1 y D2 que contienen 10 mg de TU/tableta

Potencia a 25°C /60% RH (mg/tableta)	Inicio	1 mes	3 meses	6 meses
Formulación D1A	11.0	8.9	9.4	8.8
Formulación D2A	10.0	10.4	10.3	11.0

Se observaron dos (2) impurezas relacionadas con TU después de 6 meses en el extracto de la formulación D1A cada una de aprox. 5% mientras que las impurezas en el extracto de la formulación D2A fueron cada una 1% o menos en abundancia después de 6 meses de almacenamiento.

## Ejemplo 5: Solubilización del undecanoato de testosterona (TU) en formulaciones

20 Las formulaciones FD2, FD3 y FD7 del Ejemplo 2 se compararon con las cápsulas comerciales Andriol® del producto TU en un experimento de solubilización por su capacidad para liberar y solubilizar TU en 900 ml de medio acuoso con SLS al 2%. El experimento se llevó a cabo en un aparato de disolución de paleta USP 2 a 37 °C con una velocidad de rotación de paletas de 100 rpm. Las fracciones tomadas a intervalos regulares se analizaron por HPLC usando una columna: Kinetex C18, 50x4,6 mm, 5 µm, temperatura de la columna: 40°C, fase móvil: 10% de agua en metanol, flujo: 1,5 mL/min. A una longitud de onda de 260 nm, tiempo de funcionamiento: 4 min.

25 Tabla 13. Cantidad de TU liberada y solubilizada en % del contenido nominal en diversos puntos temporales

	T=0 Min	T=20 Min	T=40 Min	T=60 Min	T=80 Min	T=120 min	T=180 min	T=240 min	T=300 min
FD2	0	10.2	15.7	25.2	32.9	40.6	47.8	51.6	52.2
FD3	0	28.1	29.9	35.6	38.7	40.6	42.6	44.6	43.4
FD7	0	50.,4	-	56.6	56.5	56.2	56.0	55.6	56.2

# ES 2 638 981 T3

Andriol®	0	7.4	13.7	12.2	12.2	12.2	11.9	12.2	12.2
----------	---	-----	------	------	------	------	------	------	------

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral que comprende un derivado de testosterona que tiene un log P de al menos 5, en donde el derivado de testosterona se selecciona de undecanoato de testosterona, enantato de testosterona, oleato de testosterona o palmitato de testosterona, en donde el derivado de testosterona está presente en una cantidad de 0,5 a 20% en peso basado en 100 % del peso total de la composición, y un vehículo, en donde el vehículo comprende (a) un componente graso en una cantidad de al menos 500 mg suficiente para lograr la absorción linfática en un mamífero, en donde el componente graso comprende un mono-glicérido de ácidos grasos de cadena larga, un triglicérido de ácidos grasos de cadena larga o un mono- y triglicéridos de ácidos grasos de cadena larga, en donde los ácidos grasos de cadena larga en los monoglicéridos se seleccionan de cadenas de ácidos grasos que tienen de 14 a 22 átomos de carbono y los ácidos grasos de cadena larga en los triglicéridos se seleccionan de cadenas de ácidos grasos que tienen de 14 a 22 átomos de carbono y (b) un surfactante hidrofílico, en donde el surfactante hidrofílico se selecciona de etoxilatos de aceite de ricino hidrogenado, polisorbatos o cualquier otro surfactante hidrofílico con un valor del balance Hidrófilo/Lipófilo (HLB) de 10 o más, y cualquier combinación de los mismos, en donde la relación en peso (a): (b) es de 10:1 a 1:1.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde el componente graso comprende un monoglicérido y un triglicérido de ácidos grasos de cadena larga, en donde la relación en peso de triglicéridos a monoglicéridos está un rango de 2,8: 1 a 1:5.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad de componente graso es de 500 mg a 1200 mg.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición exhibe un AUC<sub>(0-inf)</sub> (en ayunas)/AUC<sub>(0-inf)</sub> (alimentado) de al menos 0,8.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación en peso de (a):(b) varía de 4:1 a 1:1.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los ácidos grasos de cadena larga en los monoglicéridos se seleccionan de ácido linolénico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido linoleico o ácido esteárico.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 2 a 6, en donde los ácidos grasos de cadena larga en los triglicéridos se seleccionan de ácido linolénico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido linoleico o ácido esteárico.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 2 a 7, en donde el componente graso que comprende un triglicérido de ácidos grasos de cadena larga se selecciona de un aceite derivado naturalmente, tal como aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cártamo, aceite de cacahuate, aceite de colza, aceite de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de girasol, aceite de semilla de algodón, aceite de palma, aceite de arachis o cualquier combinación de los mismos.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el componente graso se selecciona de aceite de oliva, aceite de soja, mezclas de aceite de oliva y monooleato de glicerol, y mezclas de aceite de soja y monooleato de glicerol.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-9, en donde el componente graso no comprende ningún triglicérido sino solamente monoglicérido tal como monooleato de glicerol.
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición es autoemulsionante.
12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición, después de la dilución en agua purificada, forma gotas que tienen un  $d_{50}$  de menos de 40 micrómetros, tales como menos de 20 micrómetros, menos de 10 micrómetros o menos de 5 micrómetros.
13. La composición de la reivindicación 1 que se selecciona de un líquido, un gel, un granulo, una cápsula o tableta.
14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el derivado de testosterona es undecanoato de testosterona en una cantidad de 10 mg a 200 mg, tal como de 30 mg a 60 mg, por ejemplo 40 mg.
15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el derivado de testosterona es undecanoato de testosterona y en donde al menos el 25% del undecanoato de testosterona se disuelve y solubiliza a partir de dicha composición en 180 minutos, según se determina mediante el USP XXIII Paddle Method II usando 900 ml de agua que contiene SLS al 2% a 37 °C como medio de disolución y 100 rpm como la tasa de agitación.
16. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento de condiciones asociadas con una deficiencia o ausencia de testosterona endógena en un mamífero en necesidad de la misma.

17. La composición de la reivindicación 16, en donde la composición se administra oralmente como terapia de reemplazo de testosterona.