

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 023**

51 Int. Cl.:

A61K 31/568 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2013 PCT/US2013/028356**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13130832**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013 E 13708635 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2819676**

54 Título: **Terapia de combinación para tratar el déficit de andrógenos**

30 Prioridad:

29.02.2012 US 201261604989 P

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

11.09.2018

73 Titular/es:

**REPROS THERAPEUTICS INC. (100.0%)
2408 Timberloch Place, B-7
The Woodlands, TX 77380, US**

72 Inventor/es:

**PODOLSKI, JOSEPH, S. y
WIEHLE, RONALD, D.**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

Observaciones :

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

ES 2 681 023 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

Terapia de combinación para tratar el déficit de andrógenos

- 5 [0001] La presente descripción se refiere a una terapia de combinación en la que un antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se coadministra junto con un agente farmacéuticamente activo adicional seleccionado de entre un andrógeno y un inhibidor de la aromatasa con el fin de elevar los niveles de testosterona y/o tratar trastornos relacionados con un déficit de testosterona. La presente descripción también se refiere a un kit que comprende un antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con
10 testosterona exógena y/o uno o más inhibidores de la aromatasa. La presente invención se refiere a una combinación de trans-clomifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la aromatasa que se selecciona de anastrozol, letrozol y exemestano, para su uso en el tratamiento del hipogonadismo secundario o un síntoma del mismo en un varón humano con hipogonadismo secundario y un índice de masa corporal de al menos 30. La presente invención también se refiere a un kit que comprende un
15 inhibidor de la aromatasa que se selecciona de anastrozol, letrozol y exemestano y trans-clomifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

ANTECEDENTES

- 20 [0002] La testosterona es el principal andrógeno masculino, ya que desempeña un papel vital en la salud general del hombre. La testosterona es esencial para el desarrollo y mantenimiento de tejidos reproductivos específicos (testículos, próstata, epidídimo, vesícula seminal y pene) y de los caracteres sexuales secundarios masculinos. Desempeña un papel clave en la libido y la función eréctil y es necesario para el inicio y el mantenimiento de la espermatogénesis. La testosterona también tiene funciones importantes que no están relacionadas con los tejidos reproductivos. Por ejemplo, afecta positivamente a la composición corporal al
25 aumentar la retención de nitrógeno, lo que contribuye a la masa corporal magra, el tamaño muscular y la fuerza. También actúa sobre los huesos para estimular la formación ósea.

- 30 [0003] La secreción de testosterona es el producto final de una serie de procesos hormonales. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que se secreta en el hipotálamo, controla la secreción pulsátil de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), secretadas por la adenohipófisis. La LH, a su vez, regula la producción y la secreción de testosterona en las células de Leydig de los testículos, mientras que la FSH ayuda a inducir la espermatogénesis.

- 35 [0004] La testosterona se mide con mayor frecuencia como "testosterona total". Esta medición incluye testosterona que está unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) (~44%) y, por lo tanto, no es biodisponible y testosterona que está libre (~2%) o que está unida a otras proteínas (no unida a SHBG) (~54%).

- 40 [0005] Los resultados de un estudio de la OMS indican que la testosterona normalmente se secreta a un ritmo circadiano, con niveles más altos por la mañana y niveles nadir alrededor de las 8 a las 10 p.m. Véase la FIG. 1. Esta variación en la secreción de testosterona a lo largo del día se vuelve mucho menos pronunciada en hombres mayores (la edad media es de 71 años). La importancia de este ritmo se desconoce de momento.

- 45 [0006] Se obtuvieron muestras de pacientes tanto jóvenes como mayores cada 10 minutos durante 24 horas a través de una cánula permanente. Según Tenover (1987), los niveles séricos medios de testosterona total en 24 horas en hombres jóvenes sanos (rango de edad 22 años-35 años media 27,3 años) fueron de $4,9 \pm 0,3$ (\pm SEM) mg/ml (17,0 nmol/L) mientras que los hombres mayores (rango de edad de 65 años a 84 años, media de 70,7 años) tuvieron un nivel sérico medio de testosterona total en 24 horas de $4,1 \pm 0,4$ mg/ml. ($P < 0,5$; 14,2 nmol/L).
50

- [0007] Los niveles séricos totales de testosterona obtenidos a partir de muestras individuales aleatorias también fueron significativamente menores en hombres mayores ($4,0 \pm 0,2$ mg/ml [$13,9$ nmol/L]) en comparación con $4,8 \pm 0,2$ mg/ml [$16,6$ nmol/L] en hombres jóvenes sanos.

- 55 [0008] El déficit de testosterona puede ser el resultado de enfermedades o trastornos genéticos subyacentes y a menudo también es una complicación del envejecimiento. Por ejemplo, el hipogonadismo primario es el resultado de la insuficiencia testicular primaria. En esta situación, los niveles de testosterona son bajos y los niveles de gonadotropinas hipofisarias (LH y FSH) son elevados. El hipogonadismo secundario se debe a una secreción inadecuada de las gonadotropinas hipofisarias. Además de un nivel bajo de testosterona, los niveles de LH y FSH son bajos o bajos-normales. Algunas de las secuelas del déficit de testosterona en adultos incluyen una amplia variedad de síntomas que incluyen: pérdida de la libido, disfunción eréctil, oligospermia o azoospermia, ausencia o regresión de los caracteres sexuales secundarios, disminución progresiva de la masa muscular, fatiga, depresión y mayor riesgo de osteoporosis. Muchos de estos trastornos se conocen genéricamente como menopausia masculina.
60
65

[0009] Actualmente están disponibles varias formas de terapia con testosterona. Recientemente, las preparaciones transdérmicas han ganado adeptos en el mercado. Sin embargo, la administración exógena de andrógenos (por ejemplo, testosterona) tiene el efecto de suprimir la secreción de gonadotropinas hipofisarias y, por lo tanto, puede reducir significativamente el recuento de espermatozoides. En particular, la administración exógena de testosterona lleva a una inhibición de la liberación endógena de testosterona a través de la inhibición por retroalimentación de la LH hipofisaria. Por la misma razón, la espermatogénesis también se puede suprimir a través de la inhibición por retroalimentación de la FSH hipofisaria. En consecuencia, existe la necesidad de una terapia que conserve los beneficios de la administración exógena de testosterona a la vez que reduzca o incluso minimice los efectos adversos sobre la fertilidad masculina.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0010] La presente descripción proporciona una terapia de combinación para alcanzar niveles terapéuticos de testosterona en un mamífero macho coadministrando un antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente farmacéuticamente activo adicional seleccionado de un andrógeno y un inhibidor de la aromatasa. En varias formas de realización, se proporciona un método para mantener o incluso mejorar los parámetros de fertilidad (por ejemplo, recuento de espermatozoides, morfología espermática y/o motilidad espermática) en un sujeto de género masculino sometido a una terapia de reemplazo de andrógenos en la que un antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se coadministra junto con un andrógeno, preferiblemente testosterona. En otras formas de realización, el antiestrógeno o la sal del mismo se coadministra junto con un inhibidor de la aromatasa a un mamífero macho con el fin de alcanzar niveles terapéuticos de testosterona. En una forma de realización de la invención, el trans-clomifeno es el antiestrógeno que se coadministra junto con el agente terapéutico adicional.

[0011] El antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse simultáneamente (por separado o en la misma formulación) o secuencialmente con andrógeno exógeno o un inhibidor de la aromatasa al sujeto de género masculino con el fin de lograr una concentración de andrógeno en sangre farmacológicamente efectiva en el sujeto de género masculino.

[0012] La terapia de combinación según la invención se puede administrar a cualquier sujeto de género masculino con niveles de testosterona bajos o bajos-normales, incluyendo sujetos de género masculino diagnosticados o identificados como propensos a desarrollar uno o más de los siguientes trastornos: hipogonadismo secundario, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, infertilidad u osteoporosis. En una forma de realización preferida de la invención, la terapia de combinación se administra a un sujeto humano de género masculino con hipogonadismo secundario.

[0013] También se proporciona en la invención una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un andrógeno o un inhibidor de la aromatasa. También se proporciona un kit que comprende la composición farmacéutica y las instrucciones de uso de acuerdo con cualquier método descrito en este documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

[0014]

La FIG. 1 es un gráfico representativo de los perfiles normales de testosterona sérica secretada total en hombres sanos (jóvenes y mayores).

La FIG. 2 muestra la estructura química del citrato de clomifeno.

La FIG. 3 es una demostración gráfica de la evolución temporal de los niveles séricos de testosterona con Clomid, Enclomid y Zuclomid.

La FIG. 4 es una demostración gráfica de la evolución temporal de los niveles de colesterol en machos de mandril tratados con Clomid, Enclomid y Zuclomid.

La FIG. 5 muestra el efecto de Androxal TM o Androgel[®] en los niveles de testosterona.

La FIG. 6 muestra el efecto de Androxal TM o Androgel[®] en los niveles de LH.

La FIG. 7 muestra el efecto de Androxal TM o Androgel[®] en los niveles de FSH.

La FIG. 8 muestra el efecto de Androxal o Androgel durante un período de 7 semanas (6 semanas de tratamiento + una semana de seguimiento) en los niveles de testosterona.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0015] En un aspecto, la presente descripción proporciona una terapia de combinación para aumentar los niveles de testosterona en mamíferos macho y para mejorar o prevenir los síntomas de los niveles bajos de testosterona, a la vez que se mantiene la fertilidad en el macho al superponer la administración de un antiestrógeno (o una sal del mismo) a una terapia de sustitución de andrógenos para mantener al menos un parámetro de fertilidad en el sujeto de género masculino durante la terapia. En un aspecto, la presente invención proporciona una combinación de trans-clomifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la aromatasa que se selecciona de anastrozol, letrozol y exemestano, para su uso en el tratamiento del hipogonadismo secundario o un síntoma del mismo en un varón humano con hipogonadismo y un índice de masa corporal de al menos 30. Los andrógenos (por ejemplo, la testosterona), cuando se administran de forma exógena, actúan para suprimir la secreción de las gonadotropinas hipofisarias LH y FSH, deteniendo o reduciendo en gran medida la producción endógena de testosterona y la espermatogénesis. Los antiestrógenos (por ejemplo, el trans-clomifeno), por otro lado, ejercen su efecto bloqueando la retroalimentación negativa ejercida por los estrógenos normales en la hipófisis que conduce a una mayor secreción de estas gonadotropinas hipofisarias. Este aspecto de la presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que la coadministración de un antiestrógeno junto con un andrógeno puede revertir la supresión de hormonas hipofisarias que se produce con la terapia de reemplazo de andrógenos, manteniendo así la FSH (y LH) endógena a niveles significativamente superiores a los que ocurren en ausencia del antiestrógeno. En consecuencia, este aspecto de la presente invención proporciona un método para mantener la espermatogénesis durante la terapia de reemplazo de andrógenos y posiblemente lograr un mayor aumento en los niveles de testosterona que el que se produce para cualquiera de los agentes por sí solo. Preferiblemente, los recuentos de espermatozoides se mantienen por encima de 20 millones/ml en el sujeto de género masculino sometido a terapia de combinación durante una parte sustancial del período de coadministración.

[0016] En otro aspecto, la presente invención proporciona una terapia de combinación para aumentar los niveles de testosterona en mamíferos macho y para mejorar o prevenir los síntomas de bajos niveles de testosterona, en la que uno o más inhibidores de aromatasa se administran conjuntamente con un antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se ha descubierto sorprendentemente que pueden producirse aumentos significativos en el nivel de estrógenos de un subconjunto de mamíferos macho con hipogonadismo secundario, concretamente aquellos con un índice de masa corporal (IMC) de al menos 30, durante la terapia antiestrógeno. Se observó una correlación positiva débil entre el grado de aumento de estrógenos y el IMC. La aromatasa es un complejo enzimático del citocromo P-450 que cataliza la etapa limitadora de la velocidad en la conversión de andrógenos (por ejemplo, testosterona) en estrógenos. Sin ajustarse a ninguna teoría, se cree que los hombres con un IMC de al menos 30 tienen un nivel más alto de aromatasa y, por lo tanto, a medida que aumentan los niveles de testosterona durante la terapia antiestrógenos, un mayor porcentaje de la testosterona recién sintetizada se convierte en estrógeno. Por consiguiente, la coadministración de un inhibidor de la aromatasa junto con un antiestrógeno proporciona un método para prevenir o mejorar el aumento en los niveles de estrógenos en mamíferos macho que puede acompañar a la terapia antiestrógenos. En una realización preferida de la invención, el antiestrógeno o sal del mismo es trans-clomifeno y el mamífero macho es un macho hipogonadal secundario con un índice de masa corporal (IMC) de al menos 30.

[0017] "Co-administración" o "terapia de combinación" significa la administración de un antiestrógeno y un andrógeno o un inhibidor de la aromatasa de manera secuencial, es decir, cada agente se administra en un momento diferente, así como la administración simultánea de estos agentes. La "administración conjunta" o "terapia de combinación" no pretende abarcar la superposición incidental de terapias separadas en las que cada agente se administra para un propósito distinto del otro. La administración simultánea se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la administración a un sujeto de género masculino de una o más formulaciones que comprenden ambos agentes o mediante la administración de una o más formulaciones separadas que comprenden cada una un agente individual.

[0018] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de un ácido inorgánico u orgánico no tóxico farmacéuticamente aceptable. Los ácidos inorgánicos incluyen ácido hidrocórico, bromhídrico, hidroyódico, nítrico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácidos orgánicos alifáticos, aromáticos, carboxílicos y sulfónicos incluyendo ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, alcanforsulfónico benzoico, cítrico, fumárico, glucónico, isetiónico, láctico, málico, mícico, tartárico, paratoluenosulfónico, ácido glicólico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, bencenosulfónico, esteárico, sulfanílico, algínico y galacturónico. Una sal preferida es la sal de citrato.

Antiestrógeno + Andrógeno

[0019] Por consiguiente, en una forma de realización, la presente invención proporciona un método para aumentar los niveles de testosterona en un sujeto de género masculino mediante la administración secuencial de un antiestrógeno (o una sal del mismo) y un andrógeno. La coadministración secuencial del antiestrógeno (o su

sal) y el andrógeno puede comprender rondas alternas consecutivas de tratamiento en las que se administra un andrógeno (o un antiestrógeno) durante un período de tiempo después del cual se interrumpe la administración del andrógeno (o antiestrógeno), seguido de la administración de un antiestrógeno (o andrógeno) durante un período de tiempo después del cual se interrumpe la administración del antiestrógeno (o andrógeno), y así sucesivamente. La supresión de las gonadotropinas hipofisarias puede persistir después de suspender la terapia de reemplazo de andrógenos y, por lo tanto, los niveles de testosterona pueden permanecer disminuidos por debajo de los niveles previos al tratamiento durante un período de tiempo después del cese de la terapia de reemplazo de andrógenos. En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona un método para aliviar los efectos posteriores al tratamiento de la terapia de reemplazo de andrógenos mediante la administración de un antiestrógeno (o una sal del mismo) en menos de una semana, menos de dos semanas, menos de tres semanas, menos de un mes, o menos de dos, tres, cuatro, cinco o seis meses después de suspender la terapia de reemplazo de andrógenos.

[0020] En otra forma de realización de la invención, se proporciona un método para aumentar los niveles de testosterona en un sujeto de género masculino mediante la administración simultánea de un antiestrógeno (o una sal del mismo) y un andrógeno, en cuyo caso el antiestrógeno y el andrógeno pueden administrarse en la misma o en distintas formulaciones.

[0021] La coadministración (secuencial o simultánea) de un antiestrógeno (o una sal del mismo) y de un andrógeno puede realizarse por cualquier vía apropiada, incluyendo administración por inyección (preferiblemente intramuscular), oral, transdérmica (por ejemplo, parches), tópica (por ejemplo, geles y cremas) y transmucosa (por ejemplo, bucal). Un antiestrógeno (o una sal del mismo) y testosterona pueden administrarse por la misma vía o por otra diferente. Por ejemplo, el antiestrógeno se puede administrar por vía oral y la testosterona se puede administrar por vía transdérmica, transmucosa o por inyección intramuscular. Alternativamente, por ejemplo, el antiestrógeno y la testosterona se pueden administrar tanto por vía oral como por vía tópica.

[0022] Los andrógenos pueden administrarse por cualquier vía apropiada; sin embargo, las vías preferidas son las de inyección (preferiblemente intramuscular), oral, transdérmica (por ejemplo, parches), tópicas (por ejemplo, geles y cremas) y transmucosas (por ejemplo, bucales). Cuando se administra, el andrógeno está en una formulación farmacéuticamente aceptable y está presente en una cantidad farmacológicamente efectiva (es decir, la dosis de andrógeno es suficiente para elevar los niveles de testosterona en el macho a niveles terapéuticos de al menos 300 ng/dL, preferiblemente al menos 350 ng/dL, más preferiblemente al menos 400 ng/dL, incluso más preferiblemente al menos 500 ng/dL). Los andrógenos representativos para el uso según los métodos de la invención incluyen testosterona, ésteres de testosterona (por ejemplo, enantato o cipionato) y andrógenos alquilados en 17 tales como fluoximetona y metiltestosterona.

[0023] En una forma de realización de la invención, el andrógeno es testosterona. La testosterona puede formularse como un gel para aplicación tópica. Los ejemplos de formulaciones tópicas de testosterona incluyen geles tópicos tales como Androgel® (Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, GA, EE. UU.), Testim® (Auxilium Pharmaceuticals, Inc., Malvern, PA, EE. UU.) y Fortesta® (Endo Pharmaceuticals, Chadds Ford, PA, EE. UU.). Cuando se administra en forma de un gel tópico, la dosis de testosterona está preferiblemente entre 10 mg y 100 mg y el gel se aplica a la piel diariamente, por ejemplo a una dosis de aproximadamente 50, 75 o 100 mg/día. Alternativamente, la testosterona se puede formular como un parche para administración transdérmica tal como Androderm® (Watson Laboratories, Corona, CA, EE. UU.) O Testoderm® (Alza Corp., Palo Alto, CA, EE. UU.). Cuando se administra en forma de un parche transdérmico, la dosis de testosterona está preferiblemente entre 2 mg a 5 mg/día y el parche se aplica a la piel una o dos veces al día. La testosterona también puede estar en una formulación adecuada para la administración bucal tal como Striant® (Actient Pharmaceuticals, Lake Forest, IL, EE. UU.). Las formulaciones bucales se administran preferiblemente en la encía superior a una dosis de aproximadamente 30 mg aplicada dos veces al día. La testosterona también se puede formular como un implante para su implantación subcutánea, como Testopel® (Slate Pharmaceuticals, Durham, NC, EE. UU.), que se administra con una dosis de testosterona de 150 a 450 mg cada 3-6 meses. Alternativamente, la testosterona puede estar en una formulación adecuada para la administración oral (es decir, para ser ingerida).

[0024] En otra forma realización de la invención, el andrógeno es un éster de testosterona tal como undecanoato de testosterona (por ejemplo, Nebido®), cipionato de testosterona (por ejemplo, Depo®-Testosterone) o enantato de testosterona (por ejemplo, Delatestryl®). El éster de testosterona también puede ser un éster de propionato, fenilpropionato, isocaproato o decanoato, y se puede formular como una mezcla de todos (por ejemplo, Sustanon®) o un subconjunto de estos ésteres. Los ésteres de testosterona se proporcionan preferiblemente en aceite en una formulación adecuada para la inyección intramuscular. Los regímenes de dosificación varían según cada paciente individual, el éster de testosterona y el diagnóstico. Generalmente, se administran entre 50 y 400 mg del éster de testosterona cada dos a cuatro semanas (o de 10 a 21 días); sin embargo, los ésteres de testosterona de acción más prolongada (por ejemplo, el éster de undecanoato) pueden administrarse con menos frecuencia, por ejemplo cada tres meses. Los ésteres de testosterona también pueden formularse para la administración oral (es decir, para la ingestión), como Andriol® (undecanoato de testosterona), que se

recomienda administrar de 2 a 5 veces al día a una dosis de 80-200 mg/día u OriTex® (undecanoato de testosterona).

[0025] En otra forma de realización de la invención, el andrógeno es un andrógeno alquilado en 17 tal como fluoximesterona (vendida con el nombre comercial Halotestin®) o metilttestosterona (vendida con el nombre comercial de Android®), en cuyo caso el andrógeno se administra preferiblemente por vía oral.

[0026] En una forma de realización preferida de la invención, no se coadministran otros agentes terapéuticos con un antiestrógeno (o una sal del mismo) y un andrógeno según los métodos descritos en este documento. En un aspecto de la invención, los inhibidores de la aromatasa no se coadministran con un antiestrógeno y un andrógeno en la práctica de los métodos.

[0027] El antiestrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando se coadministra con un andrógeno, está presente en una cantidad suficiente para mejorar uno o más parámetros de fertilidad en un sujeto de género masculino sometido a un reemplazo de testosterona en relación con el mismo parámetro en ausencia del antiestrógeno. Los sujetos de género masculino sometidos a terapia de testosterona pueden mostrar niveles de LH y FSH de 0,5 U/L o menos. El antiestrógeno (o su sal) se administra preferiblemente en una cantidad efectiva para elevar una o ambas de estas gonadotropinas a niveles de al menos 3 U/L, al menos 4 U/L, al menos 5 U/L, al menos 6 U/L, al menos 7 U/L, al menos 8 U/L, al menos 9 U/L, al menos 10 U/L, al menos 11 U/L, al menos 12 U/L, al menos 13 U/L, al menos 14 U/L, o incluso al menos 15 U/L. El antiestrógeno se puede coadministrar con un andrógeno durante la terapia de reemplazo de andrógenos o se puede administrar junto con el andrógeno durante una parte de la terapia de reemplazo de andrógenos.

[0028] Los mamíferos macho que pueden beneficiarse de la superposición de la administración de antiestrógenos con la terapia de reemplazo de andrógenos incluyen cualquier mamífero macho con necesidad o deseo de elevar sus niveles de testosterona. Preferiblemente, el mamífero macho es un macho humano. El sujeto de género masculino puede o no haber recibido tratamiento previo a la terapia de reemplazo de andrógenos antes de que se le coadministre un andrógeno y un antiestrógeno. Por lo tanto, la coadministración de un antiestrógeno, preferiblemente trans-clomifeno, puede superponerse a la terapia de reemplazo de testosterona en un sujeto de género masculino con niveles de testosterona en suero bajos (menos de ~ 300 ng/dl) o bajos-normales (300-400 ng/dl) independientemente de la etiología subyacente. Los machos humanos con el virus de la inmunodeficiencia humana o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida pueden beneficiarse de la terapia con testosterona para tratar el desgaste muscular, la depresión y/o la fatiga. Por consiguiente, en un aspecto relacionado de la descripción, a un macho humano con virus de inmunodeficiencia humana o síndrome de inmunodeficiencia adquirida se le coadministra un antiestrógeno y un andrógeno con el fin de tratar el desgaste muscular, la depresión y/o la fatiga.

Antiestrógeno + Inhibidor de la aromatasa

[0029] En varias formas de realización de la invención, se proporciona una terapia de combinación que comprende la administración secuencial o simultánea de una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de la aromatasa y un antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable. Por "inhibidor de la aromatasa" se entiende compuestos no esteroideos y esteroideos que inhiben la enzima aromatasa, impidiendo así la conversión de andrógenos en estrógenos, preferiblemente aquellos que inhiben la actividad de la aromatasa *in vitro* con un valor IC₅₀ de menos de 10⁻⁵ M, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Los inhibidores de la aromatasa de la invención útiles en la terapia de combinación incluyen anastrozol, letrozol, exemestano, vorozol, formestano, fadrozol, aminoglutetimida, testolactona, 4-hidroxiandrostenediona, 1,4,6-androstatrien-3,17-diona y 4-androsteno- 3,6,17-triona. Los inhibidores de la aromatasa preferidos de la invención incluyen inhibidores selectivos tales como anastrozol, letrozol y vorozol. Los inhibidores de la aromatasa para uso en la terapia de combinación pueden formularse, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en composiciones farmacéuticas que pueden administrarse por cualquier método de administración aceptable tal como oral (es decir, ingestión), transmucosa (por ejemplo, bucal o rectal), transdérmica o parenteral (por ejemplo, administración intravenosa, subcutánea, intramuscular). Una cantidad eficaz de un inhibidor de la aromatasa para usar en la terapia de combinación descrita en este documento puede ser determinada por un médico en vista de la condición física del sujeto de sexo masculino y del inhibidor de la aromatasa específico que se utilice, pero una dosis típica oscilará entre 1 mg y 100 mg, preferiblemente 1 a 50 mg, 1 a 30 o 1 a 15 mg por dosis. Las dosis de inhibidor de la aromatasa se pueden administrar diariamente o se pueden administrar periódicamente, como cada dos días, cada tres días, semanalmente, cada dos semanas o mensualmente.

[0030] En una forma de realización relacionada de la invención, se proporciona un método para prevenir o mejorar un aumento dependiente del antiestrógeno en los niveles de estrógenos en un mamífero macho con hipogonadismo secundario que comprende coadministrar una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de la aromatasa junto con un antiestrógeno o una sal del mismo. a dicho mamífero macho. En una forma de realización preferida de la invención, el mamífero macho es un hombre humano con un IMC de al menos 30, al menos 31, al menos 32, al menos 33, al menos 34, al menos 35, al menos 36, al menos 37 , al menos 38, al menos 40, al menos 41, al menos 42, al menos 43, al menos 44 o incluso al menos 45.

[0031] El antiestrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de la aromatasa están presentes en una cantidad efectiva para elevar la testosterona en un mamífero macho al que se administra la combinación de agentes, preferiblemente a niveles de al menos 300 ng/dl, que puede determinarse mediante cualquier método conocido para medir y controlar los niveles de testosterona en un mamífero macho. En formas de realización preferidas de la invención, las cantidades efectivas de inhibidor de la aromatasa y de antiestrógeno son menores que la cantidad efectiva de cada agente cuando se administran por separado. En otras formas de realización preferidas, el efecto de la combinación de inhibidor de la aromatasa y antiestrógeno sobre el aumento de los niveles de testosterona es mayor que el efecto previsto de los agentes cuando se administran por separado.

Antiestrógenos

[0032] Los antiestrógenos para uso en las terapias de combinación descritas en este documento pueden estar en forma de sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como suspensiones de soluciones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral. Las composiciones también pueden estar en forma de soluciones o emulsiones estériles inyectables para uso parenteral (incluido el subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitarias pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales.

[0033] Dentro del contexto de la invención, se ha descubierto que los efectos terapéuticos pueden persistir después del cese de la administración de antiestrógenos, presumiblemente debido a una corrección/reajuste del eje hipotálamo-hipófisis-testículo; en consecuencia, el antiestrógeno (o la sal del mismo) se puede administrar diariamente o se puede administrar de forma intermitente, como por ejemplo cada dos días, cada tres días, semanalmente, quincenalmente o incluso mensualmente. Cuando el antiestrógeno se administra intermitentemente, puede haber un intervalo de 3-30 días o más entre dosis consecutivas y estos intervalos pueden variar a lo largo del período de administración. Por ejemplo, el antiestrógeno puede administrarse en un régimen de dosificación de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o más días entre administraciones consecutivas. Dentro del contexto de la invención, la frecuencia de administración de trans-clomifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente diaria durante al menos siete días consecutivos, después de lo cual la frecuencia de administración de trans-clomifeno es intermitente, como por ejemplo cada dos días, cada tercio día, semanal, quincenal o mensual. Dentro del contexto de la invención, en otra forma de realización preferida, la frecuencia de administración de trans-clomifeno es diaria o cada dos días.

[0034] El antiestrógeno puede estar presente en cualquier dosis a la que el antiestrógeno sea terapéuticamente efectivo. En un aspecto de la invención, el antiestrógeno se administra a una dosis de aproximadamente 1 a 200 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg (aunque la determinación de las dosis óptimas se realiza con el nivel de experiencia ordinaria en la técnica). En un aspecto de la invención, el antiestrógeno se administra a una dosis de 5 a 100 mg (aunque la determinación de las dosificaciones óptimas se realiza con el nivel de experiencia ordinaria en la técnica). En una forma de realización preferida de la invención, la dosis de antiestrógeno también puede ser de 12,5 a 50 mg (por ejemplo, 12,5, 25 o 50 mg). Dentro de la invención, la dosis de antiestrógeno también puede ser de aproximadamente 12,5 a aproximadamente 50 mg (por ejemplo, 12,5, 25 o 50 mg). Las dosis de antiestrógeno se administran preferiblemente (pero no necesariamente) como parte de un régimen de dosificación diseñado para preservar el patrón diurno de secreción de gonadotropina, al tiempo que aumenta la amplitud tanto de FSH como de LH. Por ejemplo, de acuerdo con la FIG. 1 puede administrarse una dosis de antiestrógeno en una formulación farmacéutica que daría lugar a niveles de testosterona en suero máximos alrededor de las 8 a.m. Después de la administración de la composición, los niveles séricos de testosterona pueden medirse como se ha descrito anteriormente y las dosis pueden alterarse para lograr un aumento suficiente en los niveles séricos de testosterona para lograr los resultados fisiológicos deseados asociados con la testosterona normal descritos anteriormente.

[0035] Por "antiestrógeno" se entiende un compuesto que evita que los estrógenos expresen sus efectos sobre los tejidos diana dependientes de los estrógenos, lo que antagoniza una variedad de procesos dependientes de los estrógenos. En todos los casos, los antiestrógenos útiles en la práctica de la presente invención son aquellos capaces de bloquear la retroalimentación negativa ejercida por los estrógenos normales sobre la hipófisis que conduce a aumentos en LH y FSH. En los hombres, estos niveles elevados de gonadotropinas estimulan las células de Leydig de los testículos y dan como resultado la producción de niveles más altos de testosterona. Los antiestrógenos útiles en la práctica de la presente invención pueden ser antiestrógenos puros o pueden tener una acción estrogénica parcial como en el caso de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) que poseen propiedades antiestrogénicas en algunos tejidos y tejidos estrogénicos en otros. En un aspecto preferido de la invención, el trans-clomifeno es un antiestrógeno preferido para el uso en los métodos descritos en el presente documento, preferiblemente en una forma sustancialmente libre de cis-clomifeno (por ejemplo, en una composición que comprende aproximadamente 100% p/p de trans-clomifeno y aproximadamente 0% p/p de cis-clomifeno como agente activo).

- [0036] Los antiestrógenos puros de la invención incluyen, sin limitación: RU 58,688, descrito en Van de Velde et al., Ann. NY Acad. Sci., 761 (3): 164-175 (1995); 13-metil-7-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfenil) nonil]-7,8,9, 11, 12, 13, 14, 15, 16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]-fenantreno-3,17-diol (ICI 182,780/fulvestrant) y otros compuestos descritos en EP 0138504; N-butil-11-[(7R, 8S, 9S, 13S, 14S, 17S)-3,17-dihidroxi-13-metil-6,7,8,9,11,12,14,15,16, 17-decahidrociclopenta[a]fenantren-7-il]-N-metil-undecanamida (ICI 164,384), descrita en Wakeling y Bowler, J. Endocrin., 112: R7-R110 (1987); (#)-7-pivaloiloxi-3-(4'-pivaloiloixifenil)-4-metil-2-(4''(2''piperidinoetoxi)fenil)-2H-benzopirano (EM-800/SCH 57050) y otros compuestos descritos en WO 96/26201; (2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidil)etoxi]fenil]-2H-cromen-7-ol (EM-652/SCH 57068).
- [0037] Los SERM útiles en los métodos de la invención incluyen, sin limitación, trifenilalquilenos tales como trifeniletilenos, que incluyen: 2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil) fenoxi]-N, N-dimetil-etanamina (tamoxifeno) y otros compuestos descritos en la patente de EE. UU. n° 4,536,516; Trans-4-(1-(4-(2-dimetilamino)etoxi)fenil)-2-fenil-1-butenil)fenol (4-hidroxitamoxifeno) y otros compuestos descritos en U. S. Patent No. 4,623,660, 1-[4'-dimetilaminoetoxi] fenil]-1-(3'-hidroxifenil)-2-fenilbut-1-eno (droloxifeno) y otros compuestos descritos en la patente de EE. UU. n° 5,047,431, 2-[p-[(Z) i-4-cloro-1,2-difenil-1-butenil]fenoxi]-N,N-dimetiletilamina (toremifeno) y otros compuestos descritos en las patentes de EE. UU. n° 4,696,949, 5,491,173 y 4,996,225, (E)-1-(2-(4-(1-(4-enil)-fenoxi)-etil)-pirrolidinona (idoxifeno) y otros compuestos descritos en la patente de EE. UU. n° 4,839,155, clomifeno y sus dos isómeros; y compuestos descritos en las patentes de EE. UU. n° 4,696,949 y 5,491,173 y 6,576,645,
- [0038] Los SERM útiles en los métodos de la invención también incluyen derivados de benzotiofeno tales como: [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzotiofen-3-il]-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenilo]-metanona (raloxifeno) y otros compuestos descritos en las patentes de EE. UU. n° 4,418,068 y 5,393,763, LY353381; y LY335563 y otros compuestos descritos en WO 98/45286, WO 98/45287 y WO 98/45288; derivados de benzopirano tales como: (#)-7-pivaloiloxi-3-(4'-pivaloiloixifenil)-4-metil-2-(4''-(2''piperidinoetoxi)fenil)-2H-benzopirano (EM 800/SCH 57050) y otros compuestos descritos en WO 96/26201; (2S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidil)etoxi] fenil]-2H-cromen-7-ol (EM 652); derivados de naftaleno tales como: Cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (lasofoxifeno/CP 336,156) y otros compuestos descritos en la patente de EE. UU. n° 5,552,412; 3,4-dihidro-2-(p-metoxifenil)-1-naftil-p-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]fenil cetona (trioxifeno/LY133314) y otros compuestos descritos en la patente de EE. UU. n° 4,230,862, y compuestos de 1-(4-alcoxi sustituido)encil)naftaleno tales como los descritos en la patente de EE. UU. n° 6,509,356, cromos tales como 3,4-trans-2,2-dimetil-3-fenil-4-[4-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil]-7-metoxicromano (levormeloxifeno) y otros compuestos descritos en WO 97/25034, WO 97/25035, WO 97/25037 y WO 97/25038; y 1-(2-((4-(metoxi-2,2, dimetil-3-fenil-croman-4-il)-fenoxi)-etil)-pirrolidina (centchroman)) y otros compuestos descritos en la patente de EE. UU. n° 3,822,287,
- [0039] Otros SERM de la invención incluyen, sin limitación, los compuestos descritos en las patentes de EE. UU. n° 6,387,920, 6,743,815, 6,750,213, 6,869,969, 6,927,224, 7,045,540, 7,138,426, 7,151,196 y 7,157,604,
- [0040] Otros antiestrógenos no limitativos de la invención incluyen: 6a-cloro-16 α -metil-pregn-4-eno-3,20-diona (clometerona); 6-cloro-17-hidroxipregna-1,4,6-trieno-3,20-diona (delmadinona); 1-[2-[4-[1-(4-metoxifenil)-2-nitro-2-feniletetil]fenoxi]etil]-pirrolidina (nitromifeno/CN-55,945-27); y 1-[2-[p-(3,4-dihidro-6-metoxi-2-fenil-1-naftil)fenoxi] etil]pirrolidina (nafoxideno).
- [0041] Otros antiestrógenos no limitativos de la invención incluyen indoles tales como los descritos en J. Med. Chem., 33: 2635-2640 (1990)), J. Med. Chem., 30: 131-136 (1987)), WO 93/10741, WO 95/17383, WO 93/23374 y las patentes de EE. UU. n° 6,503,938 y 6,069,153.
- [0042] Otros antiestrógenos no limitativos de la invención incluyen 2-[3-(1-ciano-1-metiletil)-5-(1H-1, 2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]-2-metil-propanonitrilo (anastrozol) y otros compuestos descritos en EP 0296749; 6-metilenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona (exemestano) y otros compuestos descritos en la patente de EE. UU. n° 4,808,616.; 4-[(4-cianofenil)-(1,2,4-triazol-1-il)metil]benzonitrilo (letrozol) y otros compuestos descritos en la patente de EE. UU. n° 5,473,078 incorporada en la presente como referencia; 1-[4'-dimetilaminoetoxi]fenil]-1-(3'-hidroxifenil)-2-fenilbut-1-eno (droloxifeno) y otros compuestos descritos en la patente de EE. UU. 5,047,431.; 2 α , 3 α ,-Epitio-5 α ,-androstan-17 β -ol (epitioestanol); 2 α ,3 α ,-Epitio-5 α ,-androstan-17 β -il-1-metoxiciclopentiloxi (mepitioestano); 4-[(2Z, 4Z)-4-(4-hidroxifenil)hexa-2,4-dien-3-il]fenol (cicladieno) y otros compuestos descritos en las patentes de EE. UU. n° 2,464,203 y 2,465,505.; CI-680 descrito en Unlisted drugs, 28(10): 169(0) (1976); CI-628 descrito en Unlisted drugs, 26(7): 106(1) (1974); 13-etil-17 α ,-etiril-17 β -hidroxigona-4,9,1-trien-3-ona (R2323); difenol hidrocriseno y eritiro-MEA, ambos descritos en Geynet, et al, Gynecol. Invest. 3 (1): 2-29 (1972); 1-[1-cloro-2,2-bis(4-metoxifenil)etenil]-4-metoxibenceno (clorotrianiseno) descrito en Merck Index, 101 ed., #2149; 1-[4-(2-Dietilaminoetoxi) fenil]-1-fenil-2-(p-anisil) etanol (etamoxitriptol) descrito en Merck Index, 101 ed., #3668; y 2-p-Clorofenil-1-[p-(2-dietilaminoetoxi) fenil]-1-p-toliletanol (triparanol) y otros compuestos descritos en la patente de EE. UU. n° 2,914,562.,
- [0043] Otros antiestrógenos de la invención incluyen ácido (2e)-3-(4-((1e)-1,2-difenilbut-1-enil)fenil)acrílico (GW5638), GW7604 y otros compuestos descritos en Wilson et al, Endocrinology, 138 (9): 3901-3911 (1997)) y

WO 95/10513; 1-[4-(2-dietilaminoetoxi)fenil]-2-(4-metoxifenil)-1-fenil-etanol (MER-25), hirocloruro de N, N-dietil-2-[4-(5-metoxi-2-fenil-3H-inden-1-il) fenoxi]etanamina (U-11,555A), hirocloruro de 1-[2-[4-(6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il)fenoxi]etil]pírrolidina (U-II, 100A), ICI-46.669, 2-[4-[(Z)-1,2-difenilbut-1-enil]fenoxi]-N, N-dimetil-etanamina; ácido 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico (ICI-46,474) y otros compuestos descritos en Terenius et al, *Gynec. Invest.*, 3: 96-107 (1972); Ácido 2-hidroxi-6-naftalenopropiónico (ácido alenólico); [4-[(4-acetiloxifenil)-ciclohexiliden-metil]fenil]acetato (ciclofenilo/ICI-48213); [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzotiofen-3-il]-[4-[2-(1-piperidil)etoxi]fenil]metanona (keoxifeno); 4-[(Z)-1-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-2-(4-propan-2-ilfenil)but-1-enil]fenol(DP-TAT-59/miproxifeno); (1RS, 2RS)-4,4'-diacetoxi-5,5'-difluoro-(1-etil-2-metil)di-m-fenilendiacetato (acefluranol); 6-hidroxi-2-(p-hidroxifenil)-benzo(b)tien-3-il [2-(1-pírrolidinil)-etoxifenil]cetona (LY-117018); y [6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)benzo(b)tien-3-il]-[4-(2-(1-piperidin)-etoxi)fenil]metanona (LY-156758).

[0044] Otros antiestrógenos adicionales de la invención incluyen, sin limitación: ligandos de receptores de estrógenos no esteroideos tales como los descritos en las patentes de EE. UU. n.º. 5,681,835, 5,877,219, 6,207,716, 6,340,774 y 6,599,921; derivados de esteroides como los descritos en la patente de EE. UU. n.º. 4,659,516, 7 α -11-aminoalquil-estratrienos tales como los descritos en WO 98/07740; estratrienos 11- β -halógeno-7 α -sustituidos tales como los descritos en WO 99/33855; estratrienos sustituidos 17 α -alquil-17 β -oxi tales como los descritos en la solicitud de patente de EE. UU. 10/305,418; 2-fenil-1-[4-(2-aminoetoxi)-bencil]-indoles tales como los descritos en la patente de EE. UU. n.º. 7.132,417; 4-fluoroalquil-2h-benzopiranos como los descritos en la patente de EE. UU. n.º. 6,844,336; (4-(2-(2-aza-biciclo [2.2.1] hept-2-il)-etoxi)-fenilo)-(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona y otros benzotiofenos descritos en WO 95/10513 y en la patente de EE. UU. 4,133,814; 2-fenil-1-[4-(2-aminoetoxi)-bencil]-indoles tales como los descritos en la patente de EE. UU. n.º. 5,998,402; 3-[4-(2-fenil-indol-1-ilmetil) fenil]-acrilamidas y otros compuestos descritos en la patente de EE. UU. n.º. 5,985,910; 2-fenil-1-[4-(amino-1-il-alc-1-inil)-bencil]-1H-indol-5-oles y otros compuestos descritos en las patentes de EE. UU. n.º. 5,780,497 y 5,880,137; esteroides como los descritos en las patentes de EE. UU. n.º. 6,455,517, 6,548,491, 6,747,018 y 7,041,839; compuestos de di(3'-hidroxifenil)-alcano como los descritos en la patente de EE. UU. n.º. 4,094,994; derivados de fenol tales como los descritos en la patente de EE. UU. n.º. 4,751,240; análogos de 2,3-diaril-2H-1-benzopirano, como los descritos en Saeed et al, *J. Med. Chem.*, 33: 3210-3216 (1990)) y Sharma et al., *J. Med. Chem.* 33: 3216-3229 (1990)); y análogos de benzofurano y triarilfurano como los descritos en Durani et al., *J. Med. Chem.*, 32: 1700-1707 (1989).

Sujetos

[0045] Un antiestrógeno (o una sal del mismo) se puede coadministrar junto con un inhibidor de andrógenos o de la aromatasa a mamíferos macho con niveles de testosterona bajos o bajos-normales para tratar el déficit de testosterona en sí misma (es decir, para tratar el hipogonadismo primario o secundario) o para tratar uno o más trastornos relacionados con el nivel bajo de testosterona. El hipogonadismo primario y secundario describen cada uno y están parcialmente definidos por bajos niveles de testosterona; sin embargo, los niveles de LH son elevados en el caso del hipogonadismo primario y son bajos o bajos-normales en el caso del hipogonadismo secundario. Los ejemplos de trastornos relacionados con la testosterona baja que pueden tratarse mediante las terapias de combinación descritas aquí incluyen, sin limitación, todos los aspectos del síndrome metabólico (por ejemplo, colesterol elevado, triglicéridos), diabetes mellitus de tipo 2, lipodistrofia u osteoporosis. Por consiguiente, en varios aspectos de la invención, se proporciona un método para tratar un trastorno asociado con la baja testosterona seleccionado del grupo que consiste en síndrome metabólico o uno de sus síntomas, diabetes mellitus de tipo 2, lipodistrofia y osteoporosis mediante la coadministración de un antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de andrógenos o de la aromatasa para un sujeto de sexo masculino que necesite dicho tratamiento. La baja testosterona se asocia con una serie de síntomas fisiológicos que incluyen, sin limitación, disminución de la libido, depresión del estado de ánimo, disfunción eréctil, disminución de la masa muscular y reducción de la función cognitiva. En consecuencia, en un aspecto de la invención, se coadministra a machos hipogonadales (por ejemplo, hipogonadales secundarios) con uno o más de estos síntomas un antiestrógeno, preferiblemente trans-clomifeno, y un inhibidor de andrógenos o de la aromatasa para paliar los síntomas. Por consiguiente, en un aspecto de la invención, se coadministra a los machos hipogonadales (por ejemplo, hipogonadales secundarios) con uno o más de estos síntomas un trans-clomifeno con inhibidor de la aromatasa para paliar los síntomas. Recientemente se ha identificado una asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y el hipogonadismo secundario, y el IMC alto parece ser una etiología primaria subyacente en el trastorno, particularmente en machos relativamente jóvenes. Además, los machos con un IMC alto e hipogonadismo secundario tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico y finalmente diabetes mellitus de tipo 2. En consecuencia, se puede coadministrar a machos hipogonadales secundarios con un IMC de al menos 25, al menos 30, al menos 35 o al menos 40 (por ejemplo, IMC de 25-30, 30-35, 35-40) un inhibidor de andrógenos o de la aromatasa y un antiestrógeno para tratar el hipogonadismo secundario y/o para tratar o prevenir un trastorno asociado tal como el síndrome metabólico o la diabetes mellitus de tipo 2.

[0046] En otra forma de realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un andrógeno y un antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se proporciona un kit que comprende un andrógeno y un antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que puede formularse en la misma o en

diferentes composiciones junto con instrucciones de uso de acuerdo con cualquier método descrito en este documento.

5 [0047] En otra forma distinta de realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la aromatasa y un antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se proporciona un kit que comprende un inhibidor de la aromatasa y un antiestrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que puede formularse en la misma composición o en composiciones diferentes junto con instrucciones de uso de acuerdo con cualquier método descrito en este documento.

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Efectos de los Clomid en la testosterona sérica y el colesterol en babuinos macho

15 [0048] Babuinos macho adultos recibieron 1,5 mg/kg de Clomid, Enclomid (*trans*-Clomid) o Zuclomid (*cis*-Clomid) durante 12 días consecutivos. Las muestras analizadas fueron sueros extraídos el día del primer tratamiento antes de que se les administrara el artículo de prueba (día 0), después de 12 días de tratamiento (día 12) y 7 días después del último tratamiento (final o eliminación).

20 1. Efectos sobre el peso corporal y la LH, FSH, PRL y testosterona en suero

[0049] Hubo aumentos significativos en la testosterona sérica total en el grupo que recibió Enclomid. Véase la Tabla 1. No hubo diferencias entre los grupos en el período de referencia o en el día 0. Tampoco hubo diferencias entre los tres grupos 7 días después del tratamiento (el período de eliminación). Sin embargo, Enclomid produjo niveles más altos de testosterona en comparación con Clomid y Zuclomid en el día 6 (p=0,03 y p=0,00002 respectivamente) y en comparación con Zuclomid en el día 12 (p=0,047). Zuclomid claramente no aumentó la testosterona sérica total en ningún grado. En comparación con los animales que recibieron Enclomid, los animales que recibieron Clomid mostraron niveles de testosterona totales más variables el día 6 y más tarde a juzgar por sus coeficientes de variación. Cuando observamos el transcurso temporal de los efectos (Figura 3), determinamos que solo Enclomid aumentó significativamente y de forma estadística la testosterona sérica total los días 6 y 12 en comparación con los valores de referencia o del día 0. Además, el cese del tratamiento con Enclomid produjo una disminución significativa en el nivel de testosterona sérica total entre el día 12 y el día 18 (eliminación). Esto indica que el Enclomid se elimina fácilmente de la circulación de acuerdo con la eliminación metabólica observada para Enclomid en humanos. Enclomid fue claramente mejor y más constante que el propio Clomid, y Zuclomid fue ineficaz.

35

Tabla 1-Niveles de testosterona en suero (ng/dl)

Grupo	ID	Referencia inicial 12/3 /01	0 días 12/7 /01	6 días 12/13 /01	12 días 12/20/01	eliminación 12/26/01
CLO	7500	79,01	76,15	940,97	891,5	150,9
	9012	97,55	305,24	585,92	555,6	316,3
	9097	158,06	102,94	151,12	318,9	143,6
	media	111,5	161,4	559,3	588,7	203,6
	DE (desviación estándar)	41,3	125,2	395,6	287,7	97,7
ENCLO	7223	64,57	74,96	1223,8	633,6	307,2
	8021	166,86	133,59	1128,2	1466	399,2
	8369	170,45	106,47	1081,1	1166	271
	media	134,0	105,0	1144,4	1088,5	325,8
	DE	60,1	29,3	72,7	421,6	66,1
ZUCLO	7438	124,84	210,4	137,51	314,5	359,7
	8292	104,66	67,37	169,98	406,1	860,5
	10098	282,29	904,82	227,95	353,0	274,1
	media	170,6	394,2	178,5	357,9	498,1
	DE	97,3	448,0	45,8	46,0	316,8
	ANOVA	p = 0,61	p = 0,43	p = 0,007	p = 0,57	p = 0,256
	K-W	p = 0,56	p = 0,84	p = 0,051	p = 0,079	p = 0,252

40 [0050] No hubo cambios en la LH o FSH en suero. La proporción de testosterona sérica total a LH siguió el mismo patrón que la testosterona sérica total, lo que sugiere una falta de dependencia (datos no mostrados). Tampoco hubo cambios en el peso corporal durante el estudio de 12 días. Hubo una disminución en la prolactina sérica (PRL) durante el estudio en el grupo que recibió Enclomid, lo que sugiere un efecto del antiestrógeno que

se ha descrito en parte (Ben-Jonathan y Hnasko, 2001) y que se esperaba basándose en el hecho de que a medida que los hombres envejecen la testosterona disminuye y la prolactina aumenta (Feldman *et al.*, 2002).

2. Efectos en los niveles de colesterol

[0051] El tratamiento con Enclomid tendió a disminuir el colesterol sérico y Zuclomid tendió a aumentar el mismo parámetro. El análisis preliminar indicó que los cambios en los niveles de colesterol no eran estadísticamente significativos y que los cambios estaban dentro del rango normal. Debido a la tendencia observada de que los dos isómeros demostraran efectos opuestos sobre los niveles de colesterol en un período corto de tiempo, se realizó un análisis adicional.

[0052] El análisis detallado indicó que Enclomid produjo una disminución del 8% en los niveles de colesterol sérico. Por el contrario, el tratamiento con Zuclomid produjo un aumento del 22% en los niveles de colesterol sérico. El tratamiento con Clomid produjo un ligero aumento en los niveles de colesterol sérico. El efecto opuesto de Enclomid y Zuclomid sobre los niveles de colesterol en suero no es inesperado dado que los isómeros tienen, alternativamente, actividad agonista o antagonista de los estrógenos. Estos resultados indican que Enclomid puede usarse para tratar pacientes con niveles altos de colesterol. Estos resultados también indican que Enclomid puede ser más benigno que Zuclomid con respecto al colesterol sérico si se usa crónicamente para aumentar los niveles de testosterona.

3. Efectos en los parámetros de química clínica

[0053] Los valores medios para cada parámetro no difirieron entre los tres grupos para ningún parámetro de prueba al comienzo del estudio según lo determinado por ANOVA o por la prueba de Kruskal-Wallis. Todos los grupos mostraron valores normales en cada parámetro excepto (1) sodio sérico; un parámetro calculado relacionado, la brecha aniónica, que fue bajo para los nueve babuinos a lo largo del ensayo; (2) glucosa sérica; y (3) BUN, que eran altos el día 0 para el grupo que sería tratado con Enclomid. El día 12 de tratamiento y 7 días después del tratamiento (eliminación), no hubo diferencias entre los grupos para ningún parámetro excepto la brecha aniónica, que mostró que los grupos Clomid y Zuclomid tenían valores más bajos que el grupo Enclomid. Los valores de sodio sérico y brecha aniónica parecen ser anomalías asociadas con este grupo de babuinos.

[0054] Hubo efectos sustantivos sobre la población de glóbulos rojos con Enclomid y Zuclomid y sobre el hematocrito con Zuclomid. Todos los compuestos reducen la concentración media de hemoglobina celular (MCHC) en el día 0 o en el punto final. Sin cambios en la hemoglobina celular media (MCH) y un aumento en el volumen celular medio (MCV), la disminución de la MCHC es predecible. Aunque se puede esperar que la testosterona eleve el hematocrito, solo el tratamiento con Zuclomid, que no aumentó la testosterona sérica total, demostró una diferencia estadística. Claramente, los hombres en un ensayo clínico que usa Zuclomid deben ser monitoreados respecto a las características de su población de glóbulos rojos. Se pronostica que Enclomid tendrá menos efecto.

[0055] Parece haber un claro efecto del tratamiento con Enclomid durante 12 días sobre las plaquetas, aunque los valores hallados se mantuvieron dentro del rango normal. Algo que se debe considerar aquí es el dimorfismo sexual en los recuentos de plaquetas entre babuinos machos y hembras (279 para machos frente a 348 para las hembras). Es probable que esto se deba a las hormonas. Dado que el grupo de Enclomid mostró un aumento de la testosterona, la disminución del recuento de plaquetas podría ser secundaria al cambio en la testosterona en este grupo. Por otra parte, el tratamiento con Enclomid llevó el recuento de plaquetas a su nivel normal en machos a partir de un nivel del día 0 que era el límite superior del rango normal para este grupo. Enclomid no predeciría necesariamente un efecto perjudicial sobre las plaquetas.

[0056] Todos los Clomid evaluados tuvieron efectos en la población de glóbulos blancos (leucocitos), y el más sorprendente fue el de Enclomid en el aumento de los recuentos de linfocitos y eosinófilos. Los efectos no son tan directos como parecen. Parece haber un fuerte efecto de Enclonud en la disminución del porcentaje de granulocitos en la sangre. Los efectos son muy fuertes después del período de eliminación de 7 días cuando los valores disminuyen por debajo del rango normal. (Este transcurso de tiempo podría reflejar el tiempo relativamente largo necesario para afectar el cambio de la población de leucocitos). Hay poco dimorfismo sexual en los babuinos con respecto a las poblaciones de glóbulos blancos, por lo que es más probable que los efectos se deban al propio compuesto que a los cambios en la testosterona. Sin embargo, al observar el recuento calculado de granulocitos utilizando el recuento de leucocitos, no se encuentran diferencias en el recuento de granulocitos debido a cualquier compuesto. Concomitantemente, lo más interesante es la evolución de los linfocitos. Tanto el recuento como el porcentaje de linfocitos en la población aumentan con el tratamiento con Enclomid. Mientras que los valores medios del porcentaje de linfocitos permanecen en el rango normal, dada la tendencia a un aumento en el recuento de leucocitos, el efecto neto es un aumento en el recuento de linfocitos con Enclomid. Este resultado de los eosinófilos es análogo. Hay una clara implicación para tratar a los hombres que tienen linfocitos bajos, como los hombres que son positivos en VIH. Dado que es poco probable que Enclomid disminuya los linfocitos en base a este resultado, se podría argumentar su uso en la población de hombres con SIDA. A estos individuos se les trata a menudo con agentes que están destinados a aumentar la

testosterona debido a los efectos debilitantes de la enfermedad. La baja toxicidad hepática y renal y los efectos favorables sobre el colesterol y los lípidos también son atributos muy preferibles para cualquier medicamento destinado al uso de hombres positivos en VIH que ya están afectados por su enfermedad.

5 [0057] El aumento en la glucosa sérica con Clomid o Zuclomid estuvo dentro del rango normal. En el caso de Enclomid, donde los valores medios de glucosa sérica fueron altos en el día 0, no hubo aumentos con el tratamiento. No hubo evidencia de que Enclomid tuviera un efecto perjudicial sobre la glucosa en sangre.

10 [0058] No hay efectos adversos claros sobre la función hepática aparente según determinan las enzimas AST y ALT. La tendencia en estos valores fue una disminución con el tratamiento. Un aumento en el nivel de enzimas en suero indicaría daño hepático. La ALT/SGPT estaba fuera del rango bajo al final del estudio para el grupo de Clomid, aunque las diferencias durante el período de tratamiento no fueron estadísticamente significativas. Los cambios con Enclomid y Zuclomid estuvieron dentro del rango normal. La AST está disminuida durante el embarazo; por lo tanto, podría racionalizarse la acción de un agonista del estrógeno como Zuclomid en la
15 disminución del nivel marginal de AST. La fosfatasa alcalina (ALP) también se encuentra en el hígado y está elevada en varios estados de enfermedad. La disminución de la ALP argumenta aún más contra el daño hepático. No hubo cambios en la albúmina sérica, también un producto hepático. Una fuerte supresión de la albúmina sérica durante un período de tiempo prolongado podría contribuir a los niveles séricos de hormonas esteroides libres en humanos, aunque la globulina transportadora de hormonas sexuales desempeña un papel
20 más importante. Como conclusión, ninguno de los compuestos podría relacionarse con el daño hepático en función de los parámetros analizados.

[0059] La actividad osteoblástica y las enfermedades óseas van acompañadas de valores altos de ALP sérica. La ALP no aumentó después del tratamiento con Zuclomid y su valor disminuyó después del tratamiento con Enclomid. Las tendencias predecirían un resultado más benigno para el uso de Enclomid en comparación con Zuclomid.
25

[0060] Aunque BUN y BUN/creatinina sufrieron alteraciones durante el estudio en los grupos de Clomid y Enclomid, la falta de un cambio definitivo en la creatinina es un argumento en contra de la disfunción renal. Una pérdida de la capacidad de filtración glomerular daría lugar a un aumento del BUN. La disminución del BUN se da en humanos debido a una nutrición deficiente (no es probable en un entorno controlado) o a una alta ingesta de líquidos (presumiblemente acompañada de edema). Además, a pesar de un aumento en la testosterona sérica total entre el día 0 y el día 12 con Enclomid, no hubo diferencias entre los valores de creatinina sérica, lo que supone un argumento en contra de un aumento en la masa muscular durante este corto intervalo de tiempo.
30

[0061] Los niveles de sodio sérico fueron más bajos que los valores de referencia para todos los animales a lo largo del estudio. El dióxido de carbono en suero fue mayor que los valores de referencia en el día 12 para los grupos de Clomid y Zuclomid. La brecha aniónica sérica fue más baja para todos los animales a lo largo del estudio, en paralelo a los resultados de sodio. Enclomid elevó este parámetro hacia valores normales. Los desequilibrios electrolíticos detectados en los animales de prueba a lo largo de todos los períodos de tratamiento siguen siendo difíciles de dilucidar, pero podrían formar parte del mismo fenómeno de alteración de líquidos sugerido por los resultados del BUN.
35

[0062] Los resultados anteriores indican que Enclomid es más eficaz que Clomid o Zuclomid para potenciar la testosterona sérica total. Zuclomid claramente no es efectivo y esa deficiencia limita cualquier uso de Clomid para el hipogonadismo, particularmente porque el componente Zuclomid de Clomid predominaría en la circulación a lo largo del tiempo debido a su semivida más larga.
40

[0063] Enclomid parece ser relativamente benigno en todos los aspectos cuando se compara con Zuclomid y, a menudo, incluso con Clomid. Esto es particularmente cierto cuando se considera la tendencia de Enclomid a reducir el colesterol y las enzimas hepáticas en oposición a la tendencia de Zuclomid de elevar los mismos parámetros. La sorprendente tendencia de Enclomid a aumentar el recuento de linfocitos puede ser útil para los hombres con SIDA si se puede demostrar que la subpoblación de linfocitos CD4 + no se reduce o mejora.
45

55 **EJEMPLO 2**

Método para aumentar el nivel de testosterona en hombres usando trans-clomifeno y mezclas de trans-clomifeno y cis-clomifeno en proporciones superiores a 1

60 [0064] Antes de la administración de *trans*-clomifeno, se extraen muestras de sangre de los sujetos de sexo masculino y los niveles de testosterona se miden utilizando metodologías descritas, por ejemplo, en Matsumoto, et al. Clin. Endocrinol. Metab. 56; 720 (1983) (incorporado aquí como referencia). La globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), tanto libre como unida a la testosterona, también se puede medir como se describe, por ejemplo, en Tenover et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 65: 1118 (1987), que describen la medición de SHBG mediante tanto un análisis de saturación de [³H] dihidrotestosterona y por radioinmunoensayo. Los niveles de testosterona no unida a SHBG (testosterona biodisponible) también se miden por ejemplo de acuerdo con
65

Tenover et al. J. Clin. Endocrinol and Metab. 65: 1118 (1987) Véase también Soderguard et al. J. Steroid Biochem 16: 801 (1982) incorporado a la presente como referencia.

[0065] Los pacientes reciben dosis diarias de 1,5 mg/kg de clomifeno, en el que la relación de *trans*-clomifeno a *cis*-clomifeno es superior a 1. Los pacientes se monitorean para determinar los niveles de testosterona de tal forma que la cantidad de dosificación y la frecuencia de dosificación puedan ajustarse para alcanzar niveles terapéuticos de testosterona en el paciente.

EJEMPLO 3

Comparación de Androxal™ con AndroGel®

[0066] Se realizó un estudio de provocación controlado con placebo en el Centro de Investigación Clínica de Advanced Biological Research, Inc. (ABR) en Hackensack, Nueva Jersey, para comparar el Androxal™ (trans-clomifeno) administrado por vía oral con AndroGel® en hombres con hipogonadismo. AndroGel® (Solvay Pharmaceuticals, Inc.) consiste en una crema que administra testosterona exógena en una matriz transdérmica.

[0067] El estudio incluyó 62 hombres hipogonadales con niveles de testosterona inferiores a 300 ng/dl (298-1034 ng/dl normales) que fueron aleatorizados en 6 grupos diferentes, tres dosis de Androxal™ (12,5 mg, 25 mg y 50 mg), placebo y dosis altas y bajas de AndroGel®. La mitad de los hombres en cada uno de los grupos de Androxal™ y placebo se asignaron al azar a cohortes que se sometieron a sesiones clínicas en los días 1 y 14 para determinar los parámetros farmacocinéticos de Androxal™, así como los cambios cíclicos en la testosterona. Las dosis de placebo y Androxal™ se administraron de forma doble ciego. La crema AndroGel® se administró de forma abierta. La mitad de los pacientes de AndroGel® se sometieron a sesiones en la clínica similares a los otros pacientes del estudio. Después de la exposición a los fármacos durante dos semanas, se realizó un seguimiento de los pacientes durante un período adicional de siete a diez días para determinar el estado de sus niveles de testosterona. No se observaron efectos secundarios en los grupos del estudio de Androxal™ o AndroGel® que fueran diferentes al placebo.

1. Efectos en los niveles de testosterona

[0068] Todas las dosis de Androxal™ o AndroGel® produjeron cambios estadísticamente significativos en la testosterona a partir de los niveles de testosterona de referencia (Figura 5). Las dosis bajas, medias y altas de Androxal™ lograron aumentos medios de 169, 247 y 294 ng/dl, respectivamente, mientras que las de AndroGel® 5G, la dosis más baja aprobada, y AndroGel® 10G, la dosis más alta aprobada, produjeron cambios respecto a la referencia que fueron de 212 y 363 ng/dl. Estos valores fueron estadísticamente indistinguibles de los cambios logrados con Androxal™. Esta incapacidad para mostrar las diferencias entre Androxal™ y AndroGel® parece ser consecuencia de los resultados altamente variables encontrados cuando se usa AndroGel®. Por ejemplo, la dosis de 50 mg de Androxal™ aumentó la testosterona total media a 589 ± 172 ng/dl después de 15 días, un coeficiente de variación (CV) del 29% y similar al grupo placebo (36%). Por otro lado, AndroGel® 5G y 10G produjeron valores medios totales de testosterona de 473 ± 289 ng/dl y 608 ± 323 ng/dl, CV de 61% y 53%, respectivamente.

[0069] Después de 14 días de terapia con Androxal™, todas las dosis se asociaron con un patrón diurno de testosterona total similar al grupo placebo, es decir, un punto máximo matutino, puntos bajos intermedio y un aumento durante la noche. Sin limitarse por la teoría, este patrón puede deberse al modo de acción de Androxal™, que parece estar mediado por los efectos en el eje hipotálamo-hipófisis como se muestra a continuación. El patrón diurno para hombres con AndroGel® era casi plano. Sin embargo, los puntos máximos en la testosterona total para AndroGel® se asociaron con la dosificación y con frecuencia excedieron el nivel normal alto de 1,034 ng/dl. Ciertos individuos con AndroGel® 10G lograron niveles máximos de testosterona total de más de 2500 ng/dl.

[0070] Curiosamente, el nivel de testosterona total sérica en el período de seguimiento (es decir, 7-10 días después del cese del tratamiento oral diario) se mantuvo inesperadamente alto después del tratamiento con Androxal™. Además, los niveles séricos totales de testosterona fueron significativamente más altos con la dosis más alta de Androxal™ en comparación con la dosis alta de AndroGel® al 1% ($p = 0,017$, prueba t).

2. Efectos en los niveles de LH y FSH

[0071] El tratamiento con Androxal™ produjo un aumento estadísticamente significativo en los niveles séricos de LH en los sujetos macho hipogonadales (Figura 6). Como en el caso de la testosterona sérica total, hubo una continuación inesperada en el nivel de LH sérica en el período de seguimiento (es decir, 7-10 días después del cese del tratamiento oral diario) donde esos niveles se mantuvieron altos para las tres dosis de Androxal™. En comparación, el tratamiento con AndroGel® inicialmente disminuyó la LH y después del cese hubo un rebote aparente hacia los niveles previos al tratamiento.

[0072] El tratamiento con Androxal™ también produjo un aumento estadístico en los niveles séricos de FSH en los sujetos macho hipogonadales (Figura 7). El patrón de aumento de FSH es similar al observado en LH, es decir, todas las dosis de Androxal™ aumentan la FSH sérica, que permanece alta durante el período de seguimiento, mientras que AndroGel® suprime el nivel de FSH sérica y el cese del tratamiento deja que el FSH en suero rebote hasta concentraciones más similares a los niveles previos al tratamiento.

3. Efectos en otros parámetros de química clínica

[0073] El efecto sobre los niveles séricos de dihidrotestosterona (DHT) también se midió. Los hombres con Androxal™ experimentaron un cambio favorable en su DHT respecto a la testosterona total. Por ejemplo, los hombres con la dosis de 50 mg de Androxal™ experimentaron una proporción DHT/TT de 0,83 en comparación con la proporción del grupo de placebo de 1,07. Por el contrario, la proporción DHT/TT para cualquiera de los grupos con AndroGel® fue > 1,5. Los resultados indican que los hombres con AndroGel® estaban ganando en DHT más rápido que en la testosterona total. Por lo tanto, los niveles normales de DHT se alteraron en relación con la testosterona en los hombres con la terapia con AndroGel®.

[0074] Los resultados de los parámetros de química clínica también indicaron, inesperadamente, que los hombres tratados con Androxal™ experimentaron una reducción de los triglicéridos independiente de la dosis. La reducción de los triglicéridos tuvo una disminución media del 19,1% después de dos semanas de terapia. Esto se compara con una reducción del 5,9% para el grupo placebo y aumentos del 0,3% y del 22% para AndroGel® 5G y 10G, respectivamente.

4. Discusión

[0075] En función de este estudio, deducimos una serie de ventajas potenciales para Androxal™ como terapia potencial. Androxal™ parece elevar la testosterona total hasta el rango normal de una manera altamente constante sin puntos máximos anormalmente altos en la testosterona sérica. Además, el uso de transclomifeno para tratar a los hombres que padecen hipogonadismo secundario ofrece un nuevo enfoque que potencialmente podría compensar uno de los principales efectos secundarios de las terapias exógenas como AndroGel®. Las terapias exógenas proporcionan una retroalimentación negativa, lo que impide la producción de FSH y LH. La FSH es una hormona reproductiva esencial y en el sexo masculino estimula la espermatogénesis. La exposición prolongada a testosterona exógena, como resultado de sus efectos en la producción de FSH, causa una reducción en la síntesis de esperma, lo que conduce a la posibilidad de infertilidad transitoria debido a un bajo recuento de espermatozoides y, por lo tanto, a una reducción del testículo, ya que el volumen del testículo está relacionado con el nivel de espermatogénesis dentro de los túbulos seminíferos. El aumento en los niveles de FSH también indica que Androxal™ se puede usar para tratar la infertilidad en sujetos de sexo masculino, incluidos sujetos de sexo masculino hipogonadales. Además, los efectos extendidos de Androxal™ en los niveles séricos de testosterona, FSH y LH indican que Androxal™ se puede administrar con dosis o una programación alteradas, lo que permite quizás incluso tratamientos no diarios o episódicos.

EJEMPLO 4

Comparación de tres dosis de Androxal con AndroGel

[0076] Se realizó un ensayo clínico para comparar los efectos de tres dosis de trans-clomifeno (administrado por vía oral una vez al día) con los efectos de AndroGel® utilizado según las instrucciones del fabricante. Sesenta hombres con niveles de testosterona que no superan los 350 ng/dl se inscribieron en el estudio y se asignaron aleatoriamente a uno de cuatro grupos paralelos: (i) 6,25 mg de Androxal (ii) 12,5 mg de Androxal (iii) 25 mg de Androxal o (iv) AndroGel. La edad promedio de los hombres en el estudio fue de 53,1 (10,1) y su índice de masa corporal promedio (IMC) fue de 31,8 (6,1). A los hombres se les administró la dosis durante 6 semanas y luego se les hizo un seguimiento durante otros 7 días después del cese del tratamiento. Los sujetos de todos los grupos visitaron la clínica cada 2 semanas para realizar evaluaciones. Se realizaron evaluaciones de veinticuatro horas al inicio del estudio antes de que comenzara la dosificación y después de 6 semanas de tratamiento, en cuyo momento se evaluaron la testosterona y la LH cada hora. Los resultados se proporcionan a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2

Dosis	Referencia T ng/dl (dev. est.)	Semana 6 T ng/dl (dev. est.)	Seguimiento T ng/dl (dev. est.)	ITT LOCF ng/dl (dev. est.)	24 hr promedio T ng/dl (dev. est.)	24hr T <300ng/dl @ Semana 6	Cualquier T> 1100 ng/dl @ Semana 6
6,25 mg	247 (75,6)	392 (154,2)	341 (150,7)	n = 15 402 (159,3)	n = 12 392 (152,8)	4 de 12	0 de 12
12,5 mg	312(110,5)	495 (170,4)	437 (188,2)	n = 14 493 (163,9)	n = 9 461 (129,2)	2 de 10	0 de 10
25 mg	248 (114,8)	577 (133,4)	612 (125,4)	n = 16 541 (159,0)	n = 13 587 (142,1)	0 de 13	0 de 13
Androgel ®	293 (117,5)	452 (243,0)	242,3 (89,3)	n = 14 452 (243,1)	n = 13 544 (230,1)	2 de 13	3 de 13

5 [0077] Todos los grupos de Androxal mostraron una testosterona matinal mejorada en comparación con los valores de referencia después de los siete días de seguimiento y hubo una clara respuesta a la dosis en los grupos de Androxal. El efecto post-tratamiento observado con Androxal una semana después del cese del tratamiento fue bastante fuerte y alcanzó diferencias de tratamiento estadísticamente significativas para las dosis altas y medias de Androxal en comparación con Androgel ($p < 0,0001$ para la dosis de 25 mg y $p = 0,003$ para la dosis de 12,5 mg). La comparación con la dosis de 6,25 mg fue casi significativa, $p = 0,056$. Siete días después del cese del tratamiento, el fármaco ya no debería estar en el organismo y la mejora continua puede estar relacionada con un restablecimiento del eje hipotálamo-hipófisis-testículo. La Figura 8 muestra la testosterona total (TT) media observada a lo largo del estudio, incluido el seguimiento una semana después de que la administración se haya detenido.

15 [0078] El grupo de gel tópico mostró niveles de testosterona matinales numéricamente peores que los valores de referencia, presumiblemente debido a los efectos supresores de la testosterona exógena sobre la función de la hipófisis. Como en estudios previos, la testosterona tópica suprimió significativamente la FSH y la LH, en muchos casos a niveles de castración.

20 **EJEMPLO 5**

Comparación de Androxal con Testim

25 [0079] Se realizó un ensayo clínico controlado con placebo para comparar los efectos del trans-clomifeno (administrado por vía oral una vez por día) con los efectos de Testim® (gel tópico de testosterona al 1%, 5 g aplicados diariamente a una dosis de 50 mg de testosterona) en hombres hipogonadales con disfunción moderada a grave después de un período de administración de tres meses. Para cumplir con los criterios para la inscripción en el ensayo, los hombres debían mostrar una testosterona matinal de < 250 ng/dl en dos evaluaciones separadas por al menos 10 días y debían no haber recibido antes el tratamiento con testosterona. Se evaluó un total de más de 900 hombres para alcanzar un total de 108 hombres que cumplieron con todos los criterios y se inscribieron en el estudio. Todos los 108 hombres inscritos en el estudio cumplieron con el requisito de al menos una dosis y una visita en la que se pudieron evaluar las medidas de eficacia. Los sujetos se asignaron de manera aleatoria en cuatro grupos: (i) placebo; (ii) 12,5 mg de Androxal; (iii) 25 mg de Androxal; y (iv) Testim. No hubo diferencia estadística entre los grupos en cuanto a la testosterona al nivel de referencia. Al final del período de administración de tres meses, se observó un aumento estadísticamente significativo en los niveles finales de testosterona media matinal en los tres grupos activos. Véase la Tabla 3 a continuación.

40

Tabla 3: Datos medianos de testosterona matinal

	Androxal 12,5 mg (n = 26)	Androxal 25 mg (n = 30)	Placebo (n = 24)	Testim (n = 28)
Edad Media	49,2	49,6	52,7	51,5
Media BMI	32,4	31,8	30,9	32,7
Referencia T	202	202	220	207
Final T	432	416	196	393
Valor P vs. Placebo	<0,00001	<0,00001		0,0002

[0080] No se observó diferencia estadística entre los grupos activos; los tres grupos activos fueron estadísticamente muy diferentes que el grupo de placebo. Se usaron medianas para el análisis estadístico debido a la distribución no estándar del grupo de Testim. Dos de los 28 hombres en el grupo de Testim excedieron el nivel máximo normal de testosterona (1100 ng/dl) mientras que ningún hombre en los grupos de Androxal excedió el nivel máximo normal. En los grupos de Androxal, el 69,9% de los hombres estaban en el rango normal de los niveles de testosterona matinal (300-1100 ng/dl) frente al 57,1% de los hombres en el grupo de Testim.

[0081] Los recuentos de espermatozoides se evaluaron al inicio como referencia y una vez completada la administración. La espermatogénesis es aproximadamente un ciclo de 64 días y se puede esperar la detección de cambios tempranos después de 3 meses de tratamiento. Al inicio del estudio, los valores medianos de los cuatro grupos estaban por encima del nivel generalmente aceptado de recuento de espermatozoides para los hombres normales (20 millones de espermatozoides por ml). Al final del período de dosificación de tres meses no hubo cambios estadísticamente significativos en el recuento de espermatozoides para los dos grupos de Androxal y el grupo de placebo. El grupo de Testim mostró una reducción estadísticamente significativa ($p = 0,003$) en los recuentos de espermatozoides medianos a 6,2 millones de espermatozoides/ml, muy por debajo del rango normal y en un rango definido como oligospermia. El recuento medio de espermatozoides para los hombres en los grupos combinados de Androxal fue de 93,8 millones de espermatozoides/ml (valor de $p = 0,001$ en comparación con Testim). Los hombres en el grupo de placebo mostraron un recuento mediano de espermatozoides de 110,8 millones de espermatozoides/ml y también fue significativamente diferente de Testim ($p = 0,005$). En general, el fármaco se toleró bien en ambas dosis en comparación con el placebo. No se produjeron efectos adversos graves relacionados con el medicamento que llevarán a la interrupción.

EJEMPLO 6

Comparación de los efectos de Androxal con Testim sobre la espermatogénesis

[0082] Se realizó un ensayo clínico para determinar los efectos del trans-clomifeno (administrado por vía oral una vez al día) sobre la espermatogénesis cuando se administra durante 6 meses a sujetos de sexo masculino con hipogonadismo secundario (testosterona <300 ng/dl; LH <15 UI/ml) que previamente habían sido tratados entre 6 meses y 2 años con testosterona exógena tóptica. La edad promedio de los sujetos fue de 46 años y el peso corporal promedio fue de 233 libras. 13 Los sujetos se asignaron aleatoriamente a dos grupos de tratamiento que recibieron (i) Androxal 12,5 mg/día o (ii) Testim aplicado diariamente de acuerdo con las sugerencias del fabricante, con 11 sujetos que terminaron el estudio. Se requirió que los sujetos interrumpieran la testosterona exógena tóptica durante al menos 30 días antes de recibir la medicación del estudio. Los efectos del tratamiento sobre los parámetros espermáticos asociados con la fertilidad, así como sobre los niveles de FSH y LH se evaluaron después de 3 y 6 meses de terapia y un mes después del cese del tratamiento. El análisis de semen incluyó el volumen de semen, el recuento total de espermatozoides, la concentración de espermatozoides, el porcentaje de motilidad y el porcentaje de morfología normal. Hubo 6 visitas al laboratorio que incluyeron una visita de evaluación (V1), una visita de referencia inicial (V2) y visitas después de la primera dosis a 1 mes (V3), 3 meses (V4) y 6 meses (V5) y una visita de seguimiento un mes después de la terapia (V6).

[0083] Después de que se eliminara de los sujetos su tratamiento de testosterona previo durante un período de tres semanas, los sujetos del estudio mostraron niveles de testosterona matinal total promedio de 165 +/- 66 ng/dL. Después de 3 meses de tratamiento hubo un aumento estadísticamente significativo en la testosterona sérica media en los hombres que recibieron Androxal y Testim, que se mantuvo durante otros 3 meses con tratamiento continuo. Androxal también aumentó significativamente tanto la LH como la FSH, mientras que los hombres con Testim tuvieron niveles significativamente más bajos de estas gonadotropinas.

[0084] Androxal elevó consistentemente el recuento de espermatozoides en 7 de 7 hombres con Androxal a los 3 meses, y 6 de cada 6 hombres con Androxal a los 6 meses, con un rango de concentraciones de espermatozoides de 75-334 millones/ml, dentro del rango normal, y las concentraciones de espermatozoides se mantuvieron dentro del rango normal en el seguimiento. Testim, por otro lado, resultó en recuentos de espermatozoides por debajo de los 20 millones (el nivel por debajo del cual un hombre sería considerado infértil) para los 5 hombres a los 3 meses. A los 6 meses, 3 de los 5 hombres tratados con Testim permanecieron por

debajo del nivel de 20 millones. Tres de los cinco sujetos de Testim tuvieron recuentos de esperma de prácticamente cero para todas las visitas. La diferencia en el recuento de espermatozoides fue significativa entre los grupos de Androxal y Testim en todos los puntos temporales.

5 [0085] El uso de Testim dio como resultado una concentración de espermatozoides móviles significativamente más baja (concentración de espermatozoides X motilidad espermática) que Androxal. Androxal tendió a aumentar la concentración de espermatozoides móviles entre V2 y V4. El uso de testim también dio lugar a recuentos de espermatozoides móviles significativamente más bajos que Androxal.

10 [0086] Los sujetos tratados con Androxal en comparación con Testim demostraron un aumento en la concentración de espermatozoides con diferencias significativas observadas en las visitas 4, 5 y 6. No se observó tal aumento en el grupo de Testim. Además, los espermatozoides obtenidos de sujetos en el grupo Androxal fueron más morfológicamente normales que los espermatozoides obtenidos de sujetos en el grupo Testim y fueron significativamente diferentes en la Visita 5.

15 [0087] El uso de Testim eleva los niveles séricos de testosterona total a rangos normales en sujetos de sexo masculino con hipogonadismo secundario y también produjo una realimentación negativa aparente en el eje hipotálamo/hipófisis que resultó en una disminución de la producción de LH y FSH. La disminución observada de los niveles sanguíneos de LH y FSH parece dar como resultado azoospermia u oligospermia, lo que reduciría las tasas de fertilidad. El uso de androxal también mantiene los niveles totales de testosterona en los rangos normales y también aumenta los niveles de LH y FSH, lo que resulta en una producción renovada o continua de esperma. Ambos fármacos fueron bien tolerados por todos los sujetos durante los 6 meses de terapia con fármacos.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación de trans-clomifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la aromatasa que se selecciona de anastrozol, letrozol y exemestano, para uso en el tratamiento del hipogonadismo secundario o un síntoma del mismo en un sujeto humano de sexo masculino con hipogonadismo secundario y un índice de masa corporal de al menos 30.
- 10 2. Combinación para uso según la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de citrato.
3. Combinación para uso según la reivindicación 1, en la que el trans-clomifeno o su sal farmacéuticamente aceptable y el inhibidor de la aromatasa son para administrar por separado.
- 15 4. Combinación para uso según la reivindicación 1, en la que el trans-clomifeno o su sal farmacéuticamente aceptable y el inhibidor de la aromatasa son para un uso secuencial o simultáneo.
5. Combinación para uso según la reivindicación 1, en la que una dosis de trans-clomifeno es de 5-100 mg, preferiblemente 12,5 mg, 25 mg o 50 mg.
- 20 6. Combinación para uso según la reivindicación 5, en la que la frecuencia de administración de transclomifeno es diaria o cada dos días.
- 25 7. Combinación para uso según la reivindicación 1, en la que el síntoma del hipogonadismo secundario se selecciona de entre reducción de la masa muscular, limitación del rendimiento corporal, reducción de la densidad ósea, reducción de la libido, reducción de la potencia, síndrome metabólico, diabetes de tipo 2, osteoporosis y esterilidad.
- 30 8. Combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la frecuencia de administración de trans-clomifeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es diaria durante al menos siete días consecutivos, después de lo cual la frecuencia de administración de trans-clomifeno es intermitente, como cada dos días, cada tres días, semanalmente, quincenalmente o mensualmente.
- 35 9. Kit que comprende un inhibidor de la aromatasa que se selecciona de entre anastrozol, letrozol y exemestano y trans-clomifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
10. Combinación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 3-9, en la que su sal es una sal de citrato.

Fig. 1

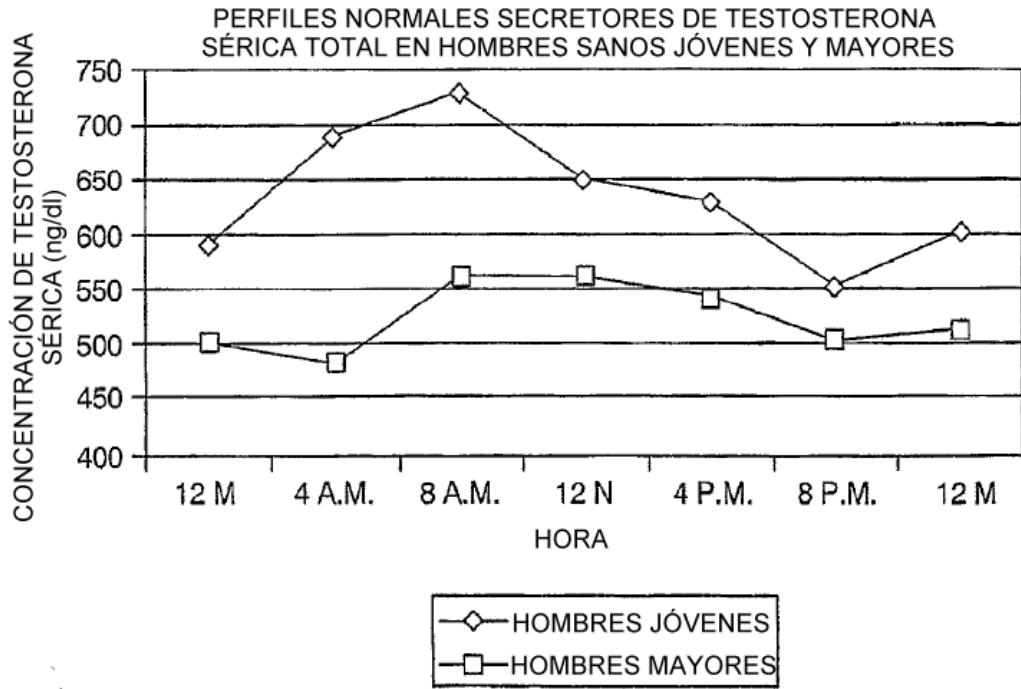


FIG. 2

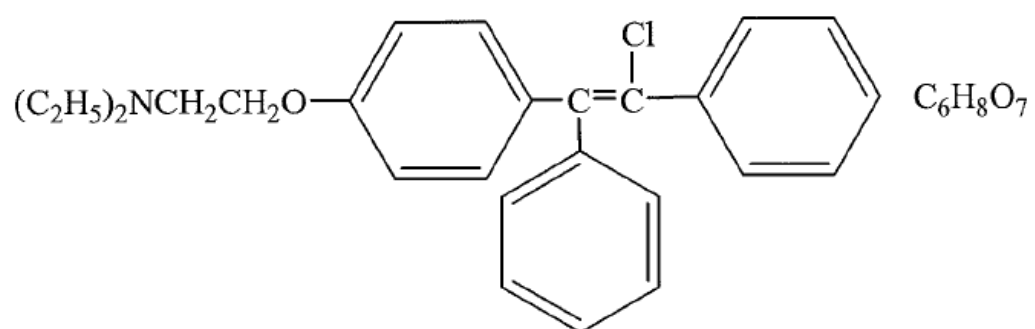


Fig. 3

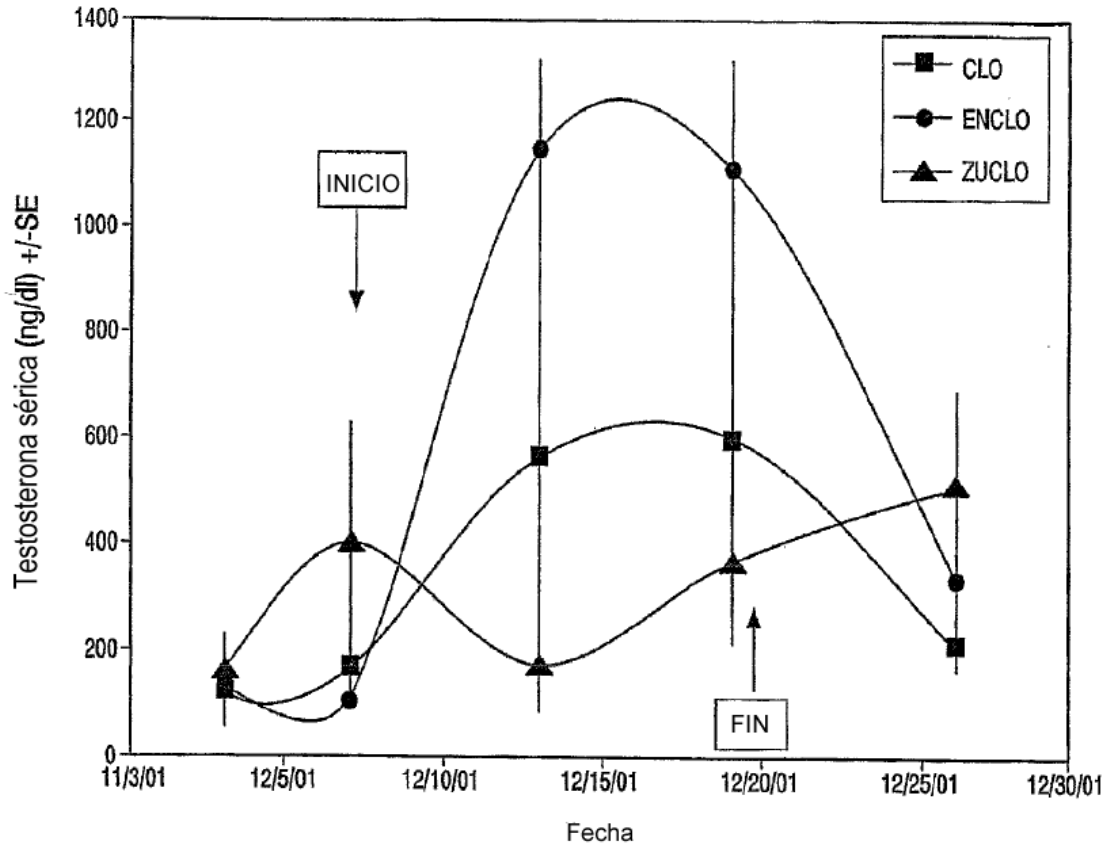


FIG. 4

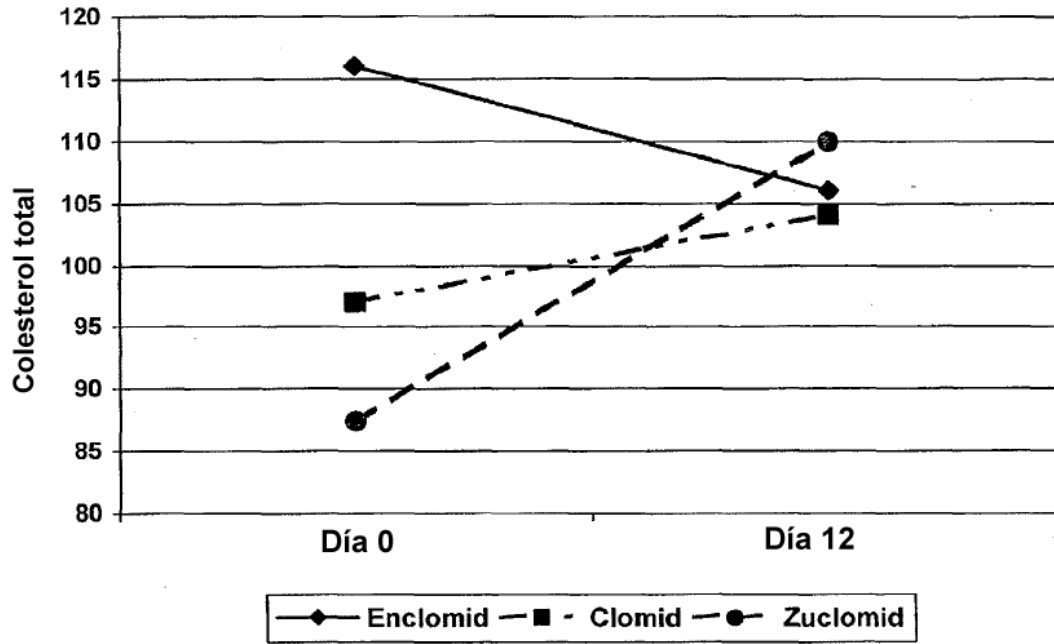


FIG. 5

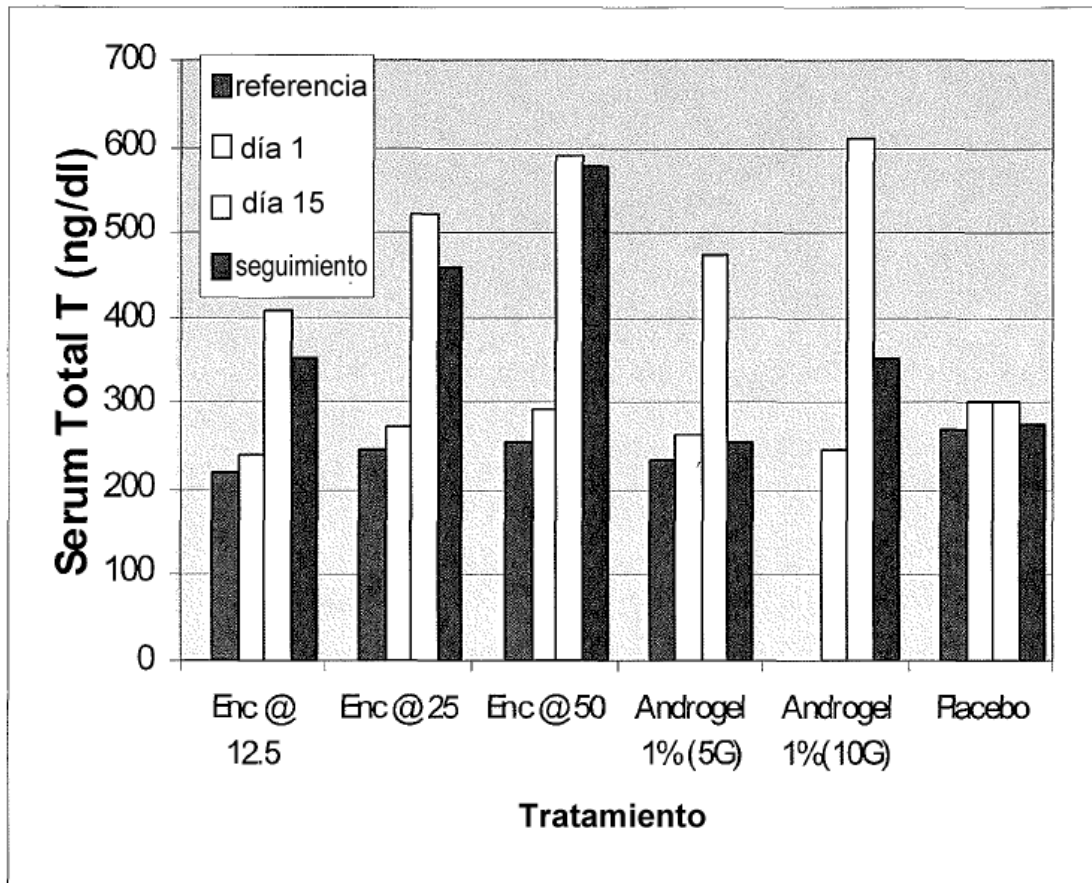


FIG. 6

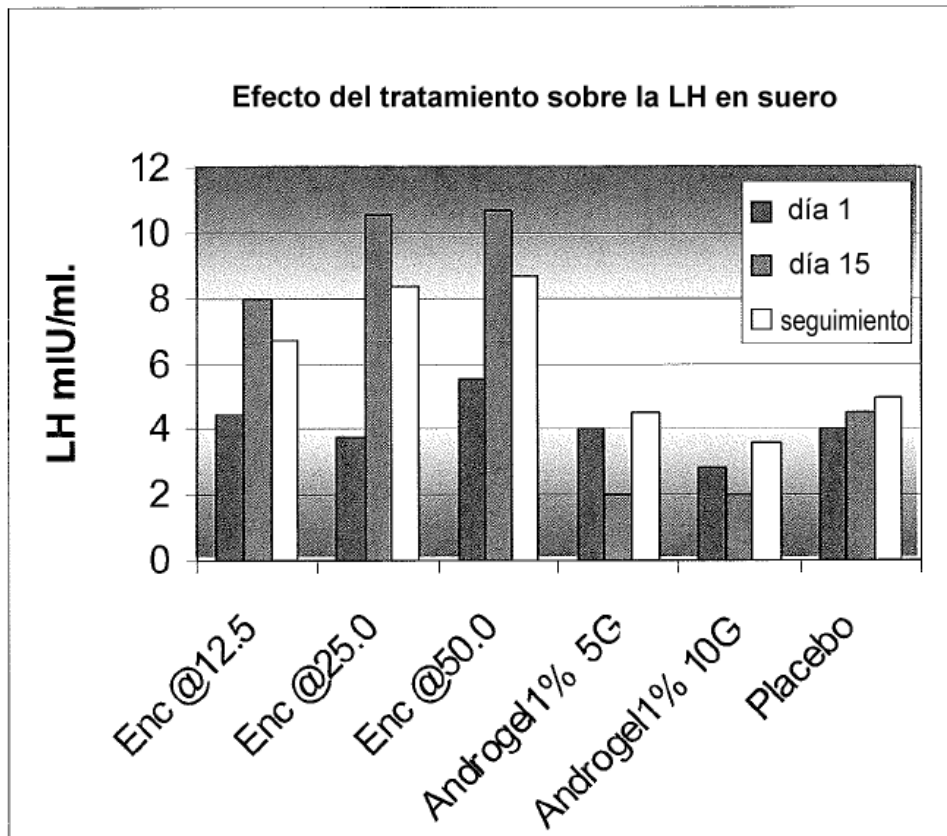


FIG. 7

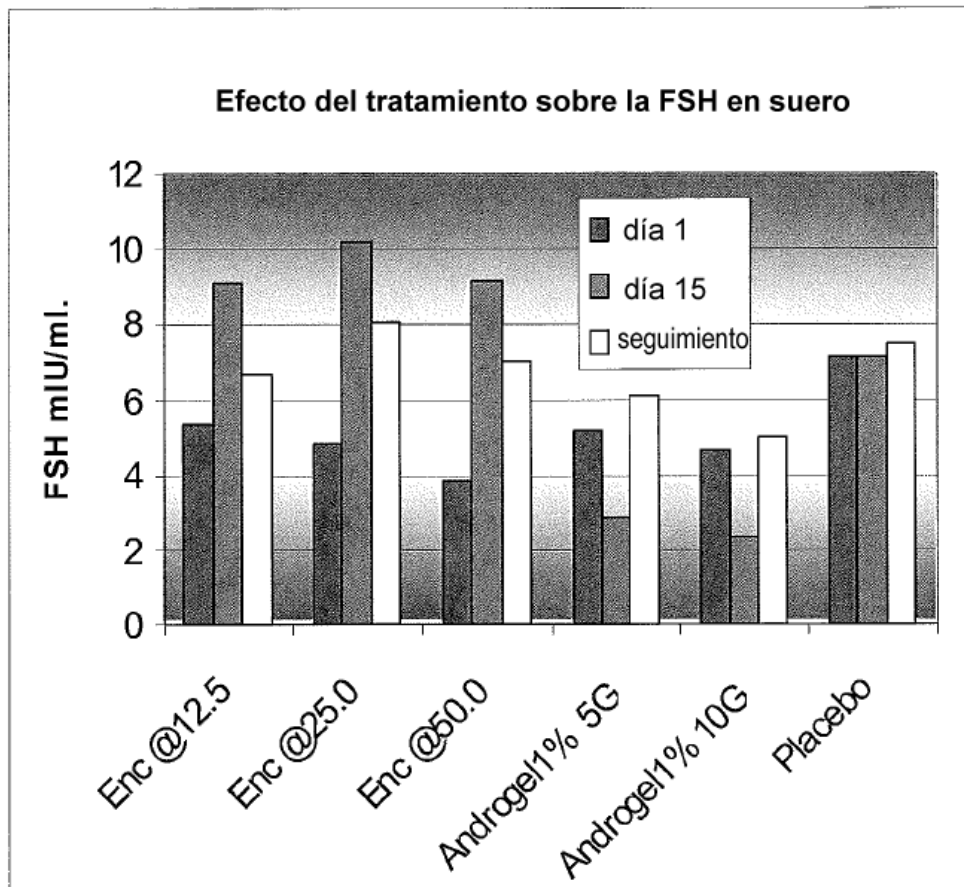


FIG. 8

