

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 149**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48	(2006.01)	A61K 31/4985	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)	A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/22	(2006.01)		
A61K 31/575	(2006.01)		
A61K 31/56	(2006.01)		
A61P 15/00	(2006.01)		
A61P 15/10	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 9/107	(2006.01)		
A61K 31/568	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.12.2010 PCT/US2010/062649**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2011 WO11082384**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.12.2010 E 10841783 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 2519230**

54 Título: **Modulación de la solubilidad, la estabilidad, la absorción, el metabolismo y el perfil farmacocinético de los fármacos lipófilos por esteroides**

30 Prioridad:

31.12.2009 US 291769 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2019

73 Titular/es:

**MARIUS PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
8601 Six Forks Road, Suite 630
Raleigh, NC 27615, US**

72 Inventor/es:

DHINGRA, OM

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 710 149 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

Modulación de la solubilidad, la estabilidad, la absorción, el metabolismo y el perfil farmacocinético de los fármacos lipófilos por esteroides

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones orales para la administración de un agente terapéutico, en la que la formulación contiene uno o más agentes terapéuticos, administrados con un esteroide y, opcionalmente, un solubilizante y un potenciador, en la que las formulaciones proporcionan la modulación de una o más de: la solubilidad, la estabilidad, la absorción, el metabolismo y el perfil farmacocinético del agente terapéutico cuando se administra a un sujeto. La invención también se refiere a métodos de fabricación de las formulaciones.

15 Descripción de la técnica relacionada

La absorción de fármacos es el proceso mediante el que un fármaco se transporta desde su sitio de administración a la sangre, a través del sistema porta o linfático. La administración oral de fármacos, como un tipo de administración, es ventajosa porque proporciona una administración fácil, puede ser realizada por el paciente u otra persona, no es dolorosa para el paciente e implica un esfuerzo relativamente bajo. La absorción de un fármaco administrado por vía oral se produce a lo largo de todo el tracto gastrointestinal (GI), aunque la mayor parte de la absorción de los fármacos se produce en el tracto GI inferior. Dicha absorción puede producirse a través de las vías linfáticas porta y mesentérica.

25 La vía porta implica el transporte del fármaco, a través de la vena porta, al hígado. Muchos fármacos se metabolizan en el hígado. Esto puede dar lugar a una menor biodisponibilidad sistémica del fármaco a medida que el fármaco se metaboliza. Esta reducción de la biodisponibilidad se denomina "efecto de primer paso". En otras palabras, cuanto mayor sea el efecto de primer paso, menor será la cantidad de fármaco que llegará a la circulación sistémica. Esto produce un aumento de las dosis del fármaco tomada por vía oral para lograr los niveles deseados de eficacia. El metabolismo de un fármaco también puede ocurrir en el tracto GI, y contribuye a la absorción reducida o variable de dicho fármaco.

30 El sistema linfático es una extensa red de drenaje que se extiende por todo el cuerpo. Oscurece el sistema de circulación de la sangre, y sus funciones incluyen el transporte de componentes líquidos de la sangre que han pasado al espacio intersticial desde los capilares del sistema circulatorio. Los vasos linfáticos intestinales también desempeñan un papel esencial en la absorción de los productos de la digestión de lípidos, por ejemplo, ácidos grasos de cadena larga y vitaminas liposolubles. Si la vía linfática puede optimizarse o seleccionarse para reducir la absorción de fármacos y la absorción a través de la vía porta, entonces, el primer efecto de paso puede reducirse o evitarse correspondientemente, mejorando la biodisponibilidad del fármaco. Los fármacos también son metabolizados en el tracto GI por las enzimas presentes en la capa del borde en cepillo o se secretan en el tracto GI. La cantidad del fármaco disponible para la absorción se ve así afectada por la susceptibilidad del fármaco hacia estas enzimas metabolizadoras. El acceso de las enzimas al fármaco se puede modular usando excipientes que protegen preferentemente al fármaco. El inventor ha descubierto que los esteroides reducen al mínimo la degradación química y enzimática de los fármacos en el tracto GI y, por lo tanto, aumentan la cantidad de fármaco disponible para la absorción. Esto conduce a dosis más bajas de fármacos lipófilos y a la modulación del perfil de efectos secundarios de la dosis eficaz.

45 La mala hidrosolubilidad es un importante obstáculo para la absorción del fármaco. Aproximadamente el 40 % de los fármacos en todo el mundo son insolubles en agua y, por lo tanto, son difíciles de formular. Desde 1995, el 90 % de los fármacos lanzados al mercado tienen una solubilidad limitada y/o una baja permeabilidad (Connors, R. D. y Elder, E. J., *Drug Deliv. Tech.* 2004, vol. 4, n.º 8, pág. 1-11; Giliyar, C., *et al.*, *Drug Deliv. Tech.*, 2006, vol. 6, n.º 1, pág. 57-63). Mejorar la solubilidad beneficiará a pacientes y a consumidores al hacer que los compuestos previamente mal absorbidos sean más biodisponibles y, por lo tanto, más eficaces para una dosis dada. En primer lugar, la mala hidrosolubilidad puede limitar el tipo de formulación disponible para un compuesto bioactivo. Los fármacos poco solubles pueden tener que disolverse en aceites para que puedan incorporarse en una cápsula. En segundo lugar, es probable que los compuestos poco solubles tengan una biodisponibilidad limitada porque, una vez en el organismo, no permanecen en solución en el sitio de acción. Esto produce una menor absorción y una eficacia reducida. Para contrarrestar esto, a menudo es necesaria la administración de dosis más altas. Sin embargo, las dosis más altas pueden conducir a un aumento de los efectos secundarios.

60 Por lo tanto, la ciencia de la administración de fármacos requiere la consideración de una serie de factores al evaluar la absorción de un fármaco, tal como el tipo y la vía de transporte, las propiedades del fármaco, incluyendo su susceptibilidad a la degradación/al metabolismo, la formulación mediante la que se administra el fármaco, la concentración y las cantidades de fármaco, la baja hidrosolubilidad y cualquier factor inhibidor.

65 La administración a través del sistema linfático intestinal proporciona ventajas tales como evitar el metabolismo hepático de primer paso y el potencial de dirigirse a estados patológicos específicos que se propagan a través del sistema linfático, por ejemplo, ciertos cánceres y el VIH.

Se han realizado diversos estudios con respecto a la optimización de la administración, la absorción y la biodisponibilidad de los fármacos.

5 La mayoría de los enfoques de formulación para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos altamente lipófilos, insolubles en agua, se basan en tecnologías de reducción del tamaño de partícula (por ejemplo, micronización, generación de nanopartículas) para aumentar la velocidad de disolución del fármaco y/o lograr la disolución transitoria, o tecnologías para lograr una solubilización sostenida del fármaco, tal como la complejación o el uso de sistemas de administración basados en lípidos.

10 Las tecnologías de reducción del tamaño de partícula no suelen lograr superar las limitaciones de la biodisponibilidad, y producen un gran efecto de la comida, es decir, una exposición mucho mayor en estado de alimentación que en estado de ayunas, lo que puede conducir a una mayor sensibilidad del perfil farmacocinético al contenido de grasa de las comidas y al momento de la administración de los alimentos. Estas tecnologías convencionales de mejora de la disolución y de solubilización transitoria no mejoran el transporte a través de la capa de agua (o límite) sin agitación (UWL), que separa la fase de líquido de la luz del intestino delgado de la membrana del borde en cepillo de los enterocitos. Para muchos fármacos poco solubles, este transporte a través de la UWL representa la etapa dominante que limita la velocidad para la absorción del fármaco.

20 Un enfoque ampliamente utilizado para lograr una solubilización sostenida y superar la baja biodisponibilidad en estado de ayunas de los fármacos lipófilos es utilizar soluciones en vehículos lipídicos que contienen tensioactivos que constituyen un sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), para efectuar una emulsificación espontánea tras el contacto de los lípidos con los fluidos del tracto GI. Si se forman microemulsiones, estas se conocen como sistemas de administración de fármacos automicroemulsificantes (SMEDDS). Los SEDDS producen emulsiones blancas opacas con tamaños de gota de los lípidos de aproximadamente 100 nm, mientras que los SMEDDS forman microemulsiones transparentes con un tamaño de gota inferior a 50 nm (Gursoy *et al.*, *Biomed Pharmacother* 2004; 58(3): 173-182).

30 Los SEDDS y SMEDDS forman micelas tras la dilución, y son muy adecuados para proporcionar la solubilización sostenida *in vivo* y el transporte rápido a través de la UWL. Las ventajas de los SEDDS/SMEDDS incluyen una absorción rápida, una menor dosis eficaz, una absorción menos variable y efectos mínimos o nulos de la comida. Por ejemplo, en comparación con la emulsión en bruto (Sandimmune®), se demostró que una formulación de SMEDDS de Ciclosporina (Neoral®) aumenta la biodisponibilidad en estado de ayunas, disminuye el efecto de la comida, aumenta la linealidad de la dosis y reduce la variabilidad en las exposiciones (Perlman *et al.*, *Int J Pharm*, 15-22, 2008).

35 El mecanismo principal mediante el que las formulaciones de fármacos basadas en lípidos mejoran la solubilización de los fármacos dentro del tracto GI es mediante la presentación en forma de una formulación disuelta (evitando así las limitaciones del estado sólido) y mediante cambios inducidos en el carácter del entorno GI, de manera que se potencien las interacciones entre soluto y disolvente y la solubilidad del fármaco.

40 La presencia de comida dentro del tracto GI siempre se ha considerado una barrera para la absorción, lo que conduce a sugerir que los fármacos deben tomarse con el estómago vacío. Sin embargo, actualmente se acepta que la interacción entre comida y fármaco debe examinarse de forma individual. El carácter y la magnitud del efecto de la comida en la biodisponibilidad depende del fármaco, de la dosis, de la naturaleza de la formulación, del tamaño y de la composición de la comida, así como de la relación temporal entre la ingesta de alimentos y la administración del fármaco. (Wagner, J. G. *Hosp. Practice* 1977, 12, 119-27; Welling, P. G., *Postgrad. Med.* 1977, 62, 73-82; Melander, A., *Wld. Rev. Nutr. Diet.* 1984, 43, 34-44; Welling, P. G., *Clin. Pharmacokinet.* 1984, 9, 404-434; Welling, P. G., *Pharmacol Ther.* 1989, 43, 425-44.). En general, la absorción posprandial alterada depende de los cambios asociados con la conversión del estado de ayunas al estado alimentado. Los cambios debidos a (i) la secreción de ácido gástrico y bilis, y los fluidos pancreáticos, (ii) la modificación de los patrones de motilidad gástrica e intestinal; e (iii) las alteraciones en la sangre visceral y el flujo linfático tienen el impacto más significativo en la absorción. Además, la composición y la cantidad del alimento ingerido pueden tener un efecto en la absorción de un fármaco, por ejemplo, una comida que tenga un contenido importante de lípidos puede disolver un fármaco en mayor medida que en el estado de ayunas, aumentando así la absorción. La revisión de la bibliografía realizada por William N. Charman *et al.*, demuestra que suele haber una base fisicoquímica para la biodisponibilidad alterada cuando los fármacos se administran postprandialmente (William N. Charman *et al.*, *J. Pharm Sci.* 1997, 86, 269-82; Porter, C. J. H., *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2007, 6, 231-248). Charman *et al.* propusieron que los fármacos candidatos para el transporte linfático deberían tener $\log p > 5$ y, además, una solubilidad de triglicéridos > 50 mg/ml. La importancia de la liposolubilidad se ilustró mediante una comparación del transporte linfático de DDT ($\log p$ de 6,19) con hexaclorobenceno (HCB) ($\log p$ de 6,53). Si bien ambos compuestos tienen valores de $\log p$ similares, la diferencia en el transporte linfático en la administración de ácido oleico, 33,5 % de la dosis en el caso de DDT y 2,3 % con HCB, se atribuyó a la diferencia de 13 veces en la liposolubilidad. Una publicación reciente presentó datos que refutan el requisito establecido anteriormente de solubilidad de triglicéridos a > 50 mg/ml para mejorar la absorción linfática (Natalie L. Trevaskis *et al.*, *Pharm Res.* 2010, 27, 878-893).

Los fármacos que muestran un fuerte efecto de la comida normalmente muestran una biodisponibilidad altamente variable entre sujetos y/o dentro de cada sujeto. Como resultado de ello, se requiere el cumplimiento activo del paciente para garantizar la administración adecuada de los fármacos.

- 5 La testosterona es uno de los andrógenos más importantes sintetizados en el organismo. Se forma principalmente en los testículos y, en pequeñas cantidades, en las glándulas suprarrenales y, en las mujeres, en los ovarios. En los varones, la testosterona es responsable del desarrollo de las características masculinas durante la maduración fetal, neonatal y puberal y, por último, de lograr el fenotipo masculino y de las funciones dependientes de los andrógenos (por ejemplo, la espermatogénesis). La testosterona ejerce una acción anabólica proteica (en músculos, huesos, hematopoyesis, riñones e hígado)) (E. Mutschler, "Arzneimittelwirkungen" [Acciones farmacológicas], 6ª edición, pág. 334–337, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh [editorial], Stuttgart, 1991).

- 15 Los productos de testosterona que se encuentran actualmente en el mercado utilizan las vías de administración oral, parenteral, intramuscular, transdérmica, sublingual y/o bucal. La testosterona es metabolizada rápidamente por el hígado. La administración oral y transdérmica es particularmente desafiante, porque la testosterona es metabolizada por la enzima 5-alfa reductasa en la piel o la capa de borde en cepillo GI a dihidrotestosterona, lo que produce niveles suprafisiológicos de DHT. La semivida en plasma de la testosterona es corta, es decir, de aproximadamente 10 a 30 minutos. (Auterhoff, H., *et al.*, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie" [Libro de texto de Química farmacéutica], 12ª ed., pág. 570-573, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh [editorial], Stuttgart, 1991). La testosterona es metabolizada rápidamente por el hígado a DHT y otros metabolitos. Para lograr un nivel en suero fisiológico, se necesita la administración oral de 400 mg de testosterona (S. G. Johnson, *et al.*, "Therapeutic effectiveness of oral testosterone", *Lancet* 2:1974, 1473-1475).

- 25 Para prolongar la acción de la testosterona, se han desarrollado ésteres de testosterona con longitud de cadena variable (propionato de testosterona, enantato de testosterona, undecanoato de testosterona, etc.) para la inyección intramuscular en forma de una solución o suspensión oleosa. Se sabe que, en contacto con los fluidos corporales, estos ésteres se hidrolizarán lentamente bajo la acción de las esterasas, liberando así la testosterona farmacológicamente activa. Ya se ha descrito la influencia del tipo de éster en el crecimiento del peine del capón tras la inyección im (Meier, R. y Tschopp, E., *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* 226:1955, 532).

- 30 Una forma de dosificación de undecanoato de testosterona actualmente en desarrollo clínico en Estados Unidos se conoce en el mercado como Aveded® (Nebido® fuera de Estados Unidos), y contiene 250 mg/ml de undecanoato de testosterona en aceite de ricino. Las administraciones de 2, 3 o 4 ml de la formulación (500, 750, 1000 mg de UT) mediante inyección im demostraron irritación en el lugar de la inyección, embolia pulmonar por aceite y/o reacciones anafilácticas por inyección. En el extranjero, la formulación (1.000 mg de UT en 4 ml; otros ingredientes: aceite de ricino y benzoato de bencilo) se ha aprobado para su uso en varios países, y el régimen de administración recomendado es de 1.000 mg de administración inicial, una segunda dosis opcional de 1.000 mg tan pronto como 6 semanas, luego 1.000 mg cada 10-14 semanas después.

- 40 Los preparados orales de andrógenos son raros. La solicitud de patente de EE.UU. n.º 2008/0317844 describe una formulación de SEDDS de palmitato de testosterona (PT). El PT, una vez absorbido, se hidroliza lentamente prolongando la circulación del PT y, por consiguiente, las formulaciones de T. SEDDS que comprenden el PT tienen una semivida de T de aproximadamente 8-9 horas. En comparación, la semivida de T es de aproximadamente 10-30 minutos y la de UT es de aproximadamente 1,5 horas. La solicitud de patente de EE.UU. n.º 2010/0173882 describe formulaciones de liberación retardada de undecanoato de testosterona (UT) que reducen la $C_{máx}$ en 5-15 % con respecto a la $C_{máx}$ de una formulación de liberación inmediata de Andriol® Testocaps® a la misma dosis (patente de EE.UU. N.º 7.138.389; publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2009/0075961; publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º 2008/0305177).

- 50 La solicitud de patente de EE.UU. n.º 2005/0287203 describe una formulación de aceite de ricino de undecanoato de testosterona en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque el vehículo líquido comprende al menos el 50 % en peso de aceite de ricino. La formulación también contiene un tensioactivo lipófilo tal como Lauroglycol™ al 35 %. La formulación final contiene el 53 % p/p de aceite de ricino, el 35 % de lauroglycol™ y el 12 % de undecanoato de testosterona. Esta formulación se comercializa actualmente en Europa y en más de 86 países como Andriol® Testocaps®. Una formulación anterior que contenía undecanoato de testosterona en ácido oleico se comercializa con diferentes nombres comerciales en diferentes países, por ejemplo, Andriol® o Restandol®. Andriol®, Restandol® o Andriol® Testocaps® se proporciona como una formulación de cápsulas de gelatina blanda que contienen 40 mg de UT.

- 60 Para lograr y mantener niveles aceptables de testosterona en sangre, se deben administrar 3-4 de dichas cápsulas (Andriol® Testocaps®) diariamente. Una pauta que incluye un número tan alto de administraciones separadas no es muy adecuada para el uso práctico del UT como un producto aceptable de la terapia de reemplazo hormonal (TRH), y aún menos práctico para el uso de la anticoncepción masculina. Tantas administraciones separadas del fármaco dan lugar a niveles en suero variables y a efectos secundarios gastrointestinales. Estos efectos pueden dificultar la terapia de reemplazo a largo plazo (A. M. Matsumoto: "Hormonal therapy of male hypogonadism", *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 23:1994, 857-875).

Otras vías de administración de andrógenos (parenteral, intramuscular, transdérmica, nasal, sublingual, bucal, subcutánea) han sido estudiadas por varios grupos de investigación (por ejemplo, por N. A. Mazer, W. E. Reiber, J. F. Moellmer, A. W. Meikle, J. D. Stringham, S. W. Sanders, K. G. Tolman y W. D. Odell, "Enhanced transdermal delivery of testosterone: A new physiological approach for androgen replacement in hypogonadal men", *J. Controll. Rel.* 19:1992, 347-362).

Los inconvenientes de las terapias mencionadas anteriormente son los siguientes: 1) las terapias pueden tener un efecto demasiado corto en el nivel de testosterona sistémica, con una rápida disminución en el nivel poco después de un aumento debido a una administración oral; 2) la falta de control de cada tiempo de la acción de la testosterona en las terapias (en el caso de la inyección im de ésteres de testosterona) debido a la incapacidad de cambiar el nivel de testosterona establecido constantemente durante un largo período de tiempo (de días a semanas o meses); 3) la presencia de un efecto de la comida significativo tras la administración oral; 4) la elevación de los niveles de DHT por encima de los niveles fisiológicos normales debido al metabolismo de la testosterona y sus ésteres en órganos con alta actividad de 5- α -reductasa; y 5) cuando las terapias están en forma de gel, pueden ser peligrosas para los niños u otros individuos, por ejemplo, cuando un tercero entra en contacto con la piel tras la administración tópica. La FDA ha emitido recientemente una advertencia de recuadro negro para todos los productos dérmicos de gel de testosterona.

El documento WO 2006/084312 se refiere a un método para potenciar el crecimiento capilar que comprende la aplicación tópica en la zona cutánea en la que se trata o previene la pérdida de una composición que comprende un andrógeno seleccionado del grupo que consiste en testosterona y sus ésteres farmacéuticamente aceptables, y un vehículo que comprende un disolvente volátil. La invención también se refiere a una composición tópica para potenciar el crecimiento del cabello. Markowitz J. S. *et al.* ("Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers", *Clin Pharm & Therap*, Dec 2003, 536-542) encontraron que es improbable que los extractos de palma enana americana a las dosis generalmente recomendadas alteren la disposición de los fármacos administrados conjuntamente. El documento US 2003/0203043 se refiere a composiciones y a métodos relacionados con la administración de astas de ciervo, uno o más precursores de nor-testosterona y uno o más precursores de testosterona, para aumentar los niveles de testosterona, tratar la disfunción sexual, mejorar la función sexual, mejorar la energía, mejorar la sensación de bienestar y aumentar la masa muscular en los varones. El documento US 2003/0203043 también proporciona inhibidores de las enzimas aromatasas y/o 5- α reductasa, para respaldar los niveles de testosterona y evitar metabolitos no deseados. El documento WO 2006/113505 presenta un sistema de administración de fármacos para la administración oral de fármacos hidrófobos con absorción mejorada y prolongada, y se desvelan mejores farmacocinéticas, centradas en el palmitato de testosterona. El documento WO 2005/051290 describe una composición que contiene un esteroide vegetal o estanol vegetal, o sus ésteres de ácidos grasos, y un emulsionante para el tratamiento de afecciones que están relacionadas con el aumento de la dihidrotestosterona. El documento US 7.138.389 (US 2005176692) desvela métodos para tratar a un sujeto mamífero que necesita terapia con andrógenos administrando por vía oral al sujeto testosterona, un éster de testosterona o un precursor de testosterona en un vehículo de aceite y administrando al sujeto un modulador tal como finasterida o dutasterida, que aumenta la biodisponibilidad de la testosterona en el sujeto. Por consiguiente, la técnica sigue buscando mejoras en los métodos de administración de fármacos que logran la modulación de la solubilidad, la estabilidad, la absorción, el metabolismo y/o el perfil farmacocinético de los agentes terapéuticos administrados a un sujeto. En particular, son muy deseables las formulaciones mejoradas para la administración oral y parenteral de andrógenos.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una formulación oral que logra la modulación de la solubilidad, la estabilidad, la absorción, el metabolismo y/o el perfil farmacocinético del undecanoato de testosterona cuando se administra a un sujeto, formulación que comprende undecanoato de testosterona, un fitoesteroide o éster de fitoesteroide, y un agente solubilizante sin esteroide eficaz para la solubilización del undecanoato de testosterona, en la que el fitoesteroide o el éster de fitoesteroide proporciona una absorción biológica mejorada del undecanoato de testosterona, en comparación con la absorción del undecanoato de testosterona sin el fitoesteroide o el éster de fitoesteroide, y en la que la absorción biológica es la absorción linfática intestinal de undecanoato de testosterona.

En un aspecto, la invención se refiere a un método para mejorar la absorción biológica del undecanoato de testosterona, que comprende combinar: a) un fitoesteroide o un éster de fitoesteroide; b) un agente solubilizante sin esteroide; c) un agente potenciador; y undecanoato de testosterona en una composición oral, en el que la composición es eficaz para mejorar la absorción biológica del undecanoato de testosterona, en comparación con el undecanoato de testosterona en ausencia de a) un fitoesteroide o éster de fitoesteroide; b) un agente solubilizante sin esteroide; y c) un agente potenciador, en el que la absorción biológica es la absorción linfática intestinal del undecanoato de testosterona.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición oral para su uso en el tratamiento de una afección que comprenda deficiencia de testosterona, en la que dicha composición comprende undecanoato de testosterona, un fitoesteroide o éster de fitoesteroide, un agente solubilizante sin esteroide eficaz para la solubilización del undecanoato de testosterona, y un agente potenciador eficaz para mejorar la absorción biológica y/o la estabilidad metabólica del

undecanoato de testosterona, y siendo la composición eficaz para mejorar la absorción linfática intestinal del undecanoato de testosterona.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición oral para su uso en un método para mantener o controlar niveles fisiológicos de testosterona y DHT en un sujeto que necesita un reemplazo de testosterona, comprendiendo dicha composición undecanoato de testosterona, un fitoesterol o éster de fitoesterol, un agente solubilizante sin estero
 10 a aproximadamente 1.100 ng/dl y un nivel de DHT de aproximadamente 30 ng/dl a aproximadamente 300 ng/dl, y en el que la absorción biológica es la absorción linfática intestinal del undecanoato de testosterona.

Otros aspectos, características y realizaciones de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

15 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un diagrama de flujo del proceso usado para la obtención de las formulaciones de la invención (Tabla 20), como se describe en el Ejemplo 8.

20 La FIG. 2 muestra las curvas de disolución de las formulaciones de undecanoato de testosterona 9 (Tabla 2), 51, 53 y 55 (Tabla 20), en comparación con los preparados conocidos que se describen en el Ejemplo 1 del documento US2010/0173882.

25 La FIG. 3 muestra las curvas de disolución de las formulaciones de undecanoato de testosterona 17 (Tabla 5), 28 (Tabla 10), 39 (Tabla 14), 56, 57 (Tabla 27) y 58 (Tabla 21).

FIG. 4 muestra las curvas de disolución del undecanoato de testosterona de las formulaciones 59, 60 y 61 (Tabla 22).

30 La FIG. 5A es un perfil farmacocinético medio del undecanoato de testosterona resultante de los tratamientos A a F descritos en la Tabla 23 administrado a 4 perros Beagle tras la ingestión de una comida rica en grasas. La FIG. 5B es el perfil farmacocinético medio de la testosterona para los mismos tratamientos A-F.

35 FIG. 6 muestra la concentración media de testosterona en perros Beagle a quienes se administraron 80 mg de undecanoato de testosterona en las Formulaciones 54 y 52 (Tabla 20). Los valores son los valores medios obtenidos de un solo grupo de 4 perros. Los fitoesteroles (400 mg) se administraron conjuntamente en ambas ocasiones.

40 La FIG. 7 muestra el perfil de concentración media de testosterona y DHT en 4 perros Beagle a quienes se administraron 80 mg de undecanoato de testosterona en la formulación 52 (Tabla 20), con y sin 5 mg de finasterida. Los fitoesteroles (400 mg) se administraron conjuntamente en ambas ocasiones.

45 La FIG. 8 muestra el perfil de concentración media de testosterona y DHT en 4 perros Beagle a quienes se administraron 80 mg de undecanoato de testosterona en la formulación 52 (Tabla 20), con y sin 0,5 mg de dutasterida. Los fitoesteroles (400 mg) se administraron conjuntamente en ambas ocasiones.

50 La FIG. 9 muestra el perfil de concentración media de testosterona en tres grupos de perros Beagle (4 por grupo) a quienes se administraron 80 mg de undecanoato de testosterona en la formulación 52 (Tabla 20) y 400 u 800 mg de fitoesteroles.

La FIG. 10 muestra las exposiciones medias de testosterona y DHT (ng-h/ml) para un estudio de 6 tratamientos G-L, conteniendo cada uno 80 mg de UT, como se proporciona en el Ejemplo 5.

55 La FIG. 11 muestra las proporciones de DHT/T para 4 perros Beagle a quienes se administraron tres tratamientos, cada uno de los cuales contenía 80 mg de UT, como se proporciona en el Ejemplo 5. Todos los tratamientos se administraron conjuntamente con 400 mg de fitoesteroles.

La FIG. 12 muestra las concentraciones medias pronosticadas de testosterona y DHT en seres humanos resultantes de la dosificación con los Tratamientos I, K y L, como se describe en la Tabla 24.

60 Descripción detallada de la invención y de las realizaciones preferidas de la misma

65 La presente invención se refiere a una formulación oral para administración de fármacos que implica la modulación de la solubilidad, la estabilidad, la absorción, el metabolismo y/o el perfil farmacocinético del undecanoato de testosterona cuando se administra a un sujeto que lo necesita.

Cabe destacar que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

Las composiciones de la invención, en diversas realizaciones, proporcionan formulaciones eficaces para la administración oral de undecanoato de testosterona como agente terapéutico.

Los andrógenos tienen diversos efectos en muchos tejidos. Estudios recientes han comenzado a dilucidar los mecanismos de sus efectos anabólicos. La comprensión mecánica está conduciendo a un aumento en la utilidad clínica para muchos estados patológicos. La indicación más fuerte para el uso de andrógenos es la terapia de reemplazo en varones hipogonadales para mantener la función sexual y la libido, la fuerza muscular y prevenir el desarrollo de la osteoporosis. Otro uso es para la estimulación de la eritropoyesis en la afección de supresión de la médula ósea, tal como la anemia aplásica.

A medida que los varones envejecen, las concentraciones de testosterona se reducen, y se ha desarrollado un interés considerable en el uso de dosis fisiológicas de testosterona para devolver las concentraciones al nivel de los varones jóvenes. La administración de testosterona aumenta la síntesis de proteínas musculares, la fuerza muscular, mejora el estado de ánimo y la calidad de vida en los varones de edad avanzada. También hay un interés considerable en el uso de andrógenos como terapia de reemplazo en mujeres posmenopáusicas, y los beneficios de la mejora de la fuerza muscular, la sexualidad y la libido son convincentes en este grupo de mujeres.

Los andrógenos también han mostrado utilidad clínica en el tratamiento de los síndromes de desgaste muscular. En los varones con síndrome de desgaste por SIDA, hubo una relación directa entre la pérdida de masa corporal magra y el grado de hipogonadismo presente en la enfermedad. El reemplazo de testosterona en varones y mujeres con síndrome de desgaste por SIDA aumenta la ganancia de peso en esta afección debilitante. Los andrógenos también han mostrado efectos anabólicos sobre la distrofia muscular, el síndrome metabólico y la enfermedad de Alzheimer (*Diab. Nutr. Metab.* 12:339-343, 1999).

Las formulaciones que contienen andrógenos son, por lo tanto, de interés en los preparados para la anticoncepción masculina y la TRH masculina (terapia de reemplazo hormonal). Los andrógenos también pueden usarse en la mujer, por ejemplo, como terapia de reemplazo de andrógenos en mujeres posmenopáusicas. Los andrógenos se pueden usar particularmente como un reemplazo o un suplemento de la testosterona endógena. Por lo tanto, por ejemplo, en la TRH masculina, el andrógeno se administra para aliviar los efectos no deseados de la deficiencia (parcial) de andrógenos, incluyendo, pero sin limitación, efectos sobre la densidad mineral ósea, cambios en la composición corporal, reducción de los intereses sexuales y la disfunción eréctil. En una realización, la invención proporciona formulaciones que contienen undecanoato de testosterona útiles para la administración de UT a un sujeto que necesita dicha administración. De acuerdo con la invención, el agente terapéutico es undecanoato de testosterona.

Como se usa en el presente documento, las referencias a las cantidades de agentes terapéuticos como porcentaje en peso de una formulación pueden hacerse como equivalentes a T. Para los fines de dichos cálculos con respecto a los ésteres de testosterona, se observa que 100 mg de T son equivalentes a 139 mg de enantato de testosterona, 158 mg de undecanoato de testosterona, 143 mg de cipionato de testosterona y 183 mg de palmitato de testosterona. Las cantidades de agentes terapéuticos incluidos en las formulaciones de la invención pueden ajustarse proporcionalmente, en relación con la testosterona.

La invención aborda el problema de proporcionar una formulación de andrógeno activa por vía oral que se absorba bien en el cuerpo humano. Ha sido bien establecido mediante estudios en perros (Shackelford *J. Pharmacol. y Exp. Ther.*, 925-933, 2003) y en seres humanos que el undecanoato de testosterona se absorbe casi exclusivamente a través de los vasos linfáticos intestinales (Coert *et al.*, *Acta Endocrinol (Copenh)*, 789-800, 1975; Nieschlag *et al.*, *Acta Endocrinol (Copenh)*, 366-374, 1975; Horst *et al.*, *Klin Wochenschr*, 875-879, 1976), omitiendo así el metabolismo hepático. En particular, la invención proporciona formulaciones SEDDS de undecanoato de testosterona que contienen fitoesteres que mejoran la absorción linfática del UT en del aproximadamente 10 % al aproximadamente 300 % frente a los productos comerciales actuales, Andriol® Testocaps®, y formulaciones SEDDS conocidas (solicitud de patente de EE.UU. n.º 2008/0317844; solicitud de patente de EE.UU. n.º 2010/0173882). La invención también proporciona una formulación de UT que tiene una mayor resistencia que las formulaciones de UT conocidas en la actualidad. Una realización de la presente invención también contempla una formulación que libera el agente terapéutico en el sistema del paciente a niveles fisiológicamente eficaces, durante un período de hasta 12 horas. Preferentemente, la formulación libera el agente terapéutico en el sistema del paciente a niveles fisiológicamente eficaces durante un período de hasta 24 horas.

La administración oral de hormonas tales como la testosterona o el estrógeno ha demostrado ser un reto. En general, la testosterona se administra por ingestión oral en una forma unida como undecanoato de testosterona, metilttestosterona o complejo de ciclodextrina de testosterona, para evitar el efecto de primer paso. Cuando se administra en un régimen de terapia de reemplazo hormonal, se desea tener propiedades de liberación sostenida, sin embargo, estas formas de testosterona deben tomarse varias veces al día.

Era una creencia general que la testosterona en sí no podía administrarse por ingestión oral. De acuerdo con "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 10ª ed., de Goodman y Gilman, la administración oral de testosterona conduce a la absorción en la circulación hepática, pero produce un metabolismo rápido en el hígado. Por lo tanto, la ingestión oral es ineficaz en la administración sistémica de la testosterona. Sin embargo, algunos investigadores han investigado aún más la administración oral de la testosterona.

Svend Johnsen *et al.*, en la publicación titulada "Therapeutic Effectiveness of Oral Testosterone", (Johnsen *et al.*, *Lancet*, 1974, 21;2(7895):1473-5) describieron una administración oral de 200 mg de testosterona micronizada, con un tamaño de partícula en el intervalo de 2 a 5 micrómetros, a cuatro pacientes sin función testicular. Se descubrió que, durante un período de aproximadamente 5 a 7 horas, la testosterona en suero total del paciente estaba en el intervalo de aproximadamente 300 a 900 ng/dl. Johnsen *et al.* recomienda 200 mg de testosterona administrada dos veces al día. Sin embargo, Johnsen *et al.* no abordó la mejora de las propiedades farmacocinéticas de la testosterona para administrar la dosis solo una vez al día.

Marie Føgh *et al.*, en la publicación titulada "Serum-Testosterone During Oral Administration of Testosterone in Hypogonadal Men and Transsexual Women", (Føgh *et al.*, *Acta. Endocrinol.* (Copenhage), 1978, 87(3):643-9) describieron una administración oral de 200 mg de testosterona micronizada dos veces al día. Las dos dosis proporcionaron testosterona en suero total en el intervalo normal durante más de aproximadamente 12 horas. Una sola dosis de 200 mg de testosterona administrada por vía oral con un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 125-400 micrómetros proporcionó una testosterona en suero total en el intervalo normal de aproximadamente 5 a 7 horas. En vista de las grandes dosis necesarias para mantener los niveles en suero deseados de testosterona y los posibles efectos secundarios de dichas dosis, Føgh *et al.* recomendaron no administrar testosterona por vía oral.

P. R. Daggett *et al.*, en el artículo titulado "Oral Testosterone, a Reappraisal", (Daggett, *et al.*, *Horm Res.* 1978, 9(3):121-9) describieron una administración oral de 200 mg de testosterona micronizada dos veces al día. La dosis proporcionó un efecto de doble máximo, con un nivel deseado de testosterona en suero durante 4 horas para cada máximo. Daggett *et al.* encontraron que la administración de testosterona oral era "inadecuada para el uso rutinario".

Nieschlag *et al.*, en la publicación titulada "Influence of Sex, Testicular Development and Liver Function on the Bioavailability of Oral Testosterone", (Nieschlag *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.* 1977, 7(2):145-7) describieron la administración oral de 63 mg de testosterona en aceite de araquis a varones con hipogonadismo. El nivel en suero de testosterona aumentó hasta el nivel deseado durante un período de aproximadamente 1 a 2 horas. Nieschlag *et al.* declaró que la testosterona oral "debe considerarse con precaución, ya que se necesitarían dosis más altas de testosterona para superar la capacidad de desarrollo del hígado para metabolizar la testosterona".

En el contexto de un consenso general de que la testosterona no puede administrarse de manera eficaz por vía oral, ninguna de las referencias anteriores analiza la posibilidad de proporcionar propiedades de liberación sostenida o combinar testosterona con un éster de testosterona para modular el perfil de liberación.

La "liberación modificada", como se usa en el presente documento, se refiere, en general, a la liberación de un fármaco que difiere de la liberación inmediata del fármaco en las mismas condiciones a través de la misma vía de administración. La liberación modificada puede incluir cada una de la liberación inmediata, la liberación sostenida y la liberación diferida. "Liberación sostenida", como se usa en el presente documento, en general, se refiere a la liberación de un fármaco mediante el que el nivel de fármaco disponible para el paciente se mantiene en algún nivel durante un período de tiempo deseado. Se usa una variedad de métodos y formulaciones para proporcionar la liberación sostenida de fármacos. Los métodos de liberación sostenida se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º 5.567.439.

En una realización de la invención, el nivel deseado resultante de testosterona en suero total en un sujeto está en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.100 ng/dl en un varón y en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 110 ng/dl en una mujer. Una formulación de la presente invención, con undecanoato de testosterona como agente terapéutico, administra el nivel deseado de testosterona en suero durante un período de tiempo mínimo de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 horas. Tras la administración de una formulación de la invención con undecanoato de testosterona como agente terapéutico, el nivel deseado de testosterona en suero puede mantenerse durante más de 12 horas. En una realización adicional, el nivel deseado de testosterona en suero puede mantenerse durante aproximadamente 24 horas.

En formulaciones ilustrativas de la invención, la formulación está diseñada para la administración tres veces al día, dos veces al día o una vez al día. La administración de una formulación de la invención puede realizarse mediante cualquier régimen que alcance el nivel resultante deseado de testosterona en suero total en el sujeto diana.

La formulación y los métodos de la presente invención proporcionan la capacidad de administrar testosterona y/o éster de testosterona en combinación con esteroides y/o ésteres de esteroles para lograr mejores propiedades de liberación sostenida, como se describe de manera más completa en el presente documento. La administración es una administración oral.

Como se describe en detalle anteriormente, la baja biodisponibilidad de un agente terapéutico causada por el alto efecto de primer paso en el hígado puede reducirse optimizando la absorción linfática del agente terapéutico. La presente invención permite la mejora de la absorción linfática de los ésteres de testosterona y/o una combinación de testosterona con ésteres de testosterona, mediante formulaciones que incluyen esteroides. En una realización, los esteroides son fitoesteroides. En el presente documento, se muestra que los esteroides, fitoesteroides y/o ésteres de fitoesteroles modulan la solubilidad, la estabilidad, la absorción, el metabolismo y el perfil farmacocinético de los agentes terapéuticos que son lipófilos.

Como se usa en el presente documento, la "estabilidad" incluye la estabilidad tanto de la formulación como del agente terapéutico, tanto antes de la administración como después de la administración a un individuo. Una estabilidad mejorada antes de la administración permite una vida útil más prolongada, un embalaje menos protector o un almacenamiento en entornos más agresivos. Una estabilidad mejorada tras la administración permite propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una mayor exposición o una mayor duración de la acción.

Los "esteroides", como se usan en el presente documento, incluyen todos los esteroides de plantas, animales y hongos. Los esteroides pueden ser puros o pueden ser una mezcla de esteroides. En una realización, el esteroles es colesterol. En otra realización, el esteroles es un "fitoesteroles", un esteroles vegetal o estanoles, usado en el presente documento para referirse, en general, a esteroides derivados de plantas o estanoles derivados de plantas, fitoquímicos que se añaden a los alimentos o suplementos. El uso del término esteroides también incluye los ésteres de esteroles, de cualquiera de los esteroides derivados de plantas, de animales o de hongos. Los "ésteres de esteroles", como se usan en el presente documento, se refieren a esteroides o estanoles vegetales que se han esterificado creando un enlace éster entre un ácido graso y el esteroles o estanoles. Los ácidos grasos usados en la esterificación son derivados de plantas, derivados de animales o derivados de hongos. La esterificación se produce en las células intestinales y es también un proceso industrial. La esterificación puede hacer que los esteroides y estanoles vegetales sean más liposolubles, por lo que se incorporan fácilmente a los alimentos que contienen grasa, incluyendo las margarinas y los aderezos para ensaladas. Los esteroides ilustrativos útiles en la invención pueden incluir, aunque no de forma limitativa, fitoesteroides, colesterol, beta-sitosterol y/o sitoestanoles.

Antes de la presente invención, era bien sabido que un estado alimentado o un estado de ayunas del sujeto podría interferir gravemente con la administración de un agente terapéutico a ese sujeto. Como se ha descrito anteriormente, las interacciones entre los alimentos y los fármacos deben evaluarse individualmente.

El trabajo pionero de Borgstrom *et al.* (*J. Clin Invest*; 36:1521-1529, 1957) y Carey *et al.* (*Am J Med*; 49:590-598, 1970), así como muchos otros, contribuyeron al hallazgo de que la micela mixta de ácidos biliares (BAMM) en estado alimentado y la micela de ácidos biliares (BA) en estado de ayunas constituyen el sistema tensioactivo endógeno que es responsable de la administración o presentación de fármacos extremadamente lipófilos a la región del borde en cepillo de enterocitos.

El colesterol con un ClogP (logP calculado) de 12 y una hidrosolubilidad de ~10 ng/ml se absorbe eficazmente desde el intestino mediante la presentación de colesterol disuelto en las gotitas de BAMM a la mucosa del borde en cepillo de los enterocitos con la posterior transferencia de colisión al glicocálix. Muchos otros compuestos extremadamente insolubles y lipófilos se absorben más eficazmente en el estado alimentado en el que está presente el BAMM. El sistema BAMM es más eficaz que el sistema BA debido a la mayor concentración micelar en el estado alimentado en comparación con el estado de ayunas. Los fitoesteroides vegetales que están presentes en los alimentos tienen ClogP y solubilidad similares, pero son ligeramente diferentes en la estructura de la cadena lateral, y desplazan un porcentaje significativo de colesterol del BAMM y reducen la absorción del colesterol.

Por consiguiente, el presente inventor seleccionó los esteroides para la investigación que proporcionaba un efecto modulador sobre la solubilidad, la estabilidad, la absorción, el metabolismo y/o perfil farmacocinético de diversos fármacos lipófilos. El efecto modulador proporcionado por los esteroides en las formulaciones y los métodos de la invención depende de la concentración de los esteroides. En una determinada realización, los esteroides son fitoesteroides disueltos en una formulación y/o administrados conjuntamente en forma de un sólido con una formulación. Dado que los fitoesteroides son de naturaleza muy lipófila (logP = 12), una alta concentración de fitoesteroides suspendidos en formulaciones basadas en lípidos se unen fuertemente a los fármacos lipófilos, lo que hace que el fármaco sea insoluble y no esté disponible para la absorción. Sin embargo, los fitoesteroides disueltos en la formulación a base de lípidos hasta la saturación (del aproximadamente 1 % al aproximadamente 20 %) aumentan la solubilidad del fármaco lipófilo, y aumentan la biodisponibilidad. (Tablas 1-20 y FIG. 5 y 6).

En los estudios de efecto de los alimentos realizados hasta la fecha y en la guía emitida por las agencias reguladoras, se ha enfatizado en el contenido de grasa de la dieta y su influencia en la absorción del fármaco. No se ha prestado atención a los tipos de grasa (saturada, monoinsaturada, poliinsaturada, etc.) ni a la cantidad de colesterol o esteroides vegetales presentes en cada comida. Los aceites vegetales contienen una cantidad de esteroides que difieren del colesterol en que tienen grupos etilo o metilo, o insaturación en la cadena lateral. Los predominantes (sitosterol, estigmasterol y campesterol) pueden estar presentes en las dietas occidentales en cantidades casi iguales al colesterol dietético (Miettinen T. A., Tilvis R. S., Kesaniemi Y. A. *Am J Epidemiol.* 1990;131:20-31). El más destacado es el β -sitosterol, que difiere del colesterol en que tiene un grupo etilo en el átomo de carbono 24 de la cadena lateral.

A principios de la década de los 50, se observó que la adición de sitoesterol a la dieta de pollos o conejos alimentados con colesterol reducía los niveles de colesterol en ambas especies e inhibía la aterogénesis en esta última (Pollak O. J., Kritchevsky D. *Monogr Atherosclerosis*, 1981; 10:1-219). El sitoesterol o las mezclas de esteroides de soja se estudiaron ampliamente como agentes reductores del colesterol entre 1950 y 1960 (Lees A. M., Mok H. Y. I., Lees R. S., McCluskey M. A., Grundy S. M., "Atherosclerosis", 1977; 28:325-338). Los preparados lograron reducir el colesterol en aproximadamente el 10 % (Vahouny G. V., Kritchevsky D. En: Spiller G. A., ed. *Nutritional Pharmacology*. Nueva York, NY: Alan R. Liss Inc; 1981:31-72.). El modo de acción parece implicar la inhibición de la absorción del colesterol, aunque los esteroides vegetales en sí mismos se absorben muy mal (Tilvis R. S., Miettinen T. A. *Am J Clin Nutr.*, 1986; 43:92-97). Se cree que el mecanismo de inhibición de la absorción de colesterol es a través de la cristalización y la coprecipitación. La ingestión de 1 g de β sitoesterol redujo la absorción del colesterol en un 42 % en una comida que contenía 500 mg de colesterol (Mattson F. H., Grundy S. M., Crouse J. R. *Am J Clin Nutr.*, 1982; 35:697-700). La disminución del colesterol en plasma probablemente se debe a un aumento en la actividad del receptor de LDL. Sin embargo, la disminución del colesterol en plasma es relativamente inferior a la disminución de la absorción, probablemente debido a un aumento compensatorio en la síntesis del colesterol.

En la década de los 80, se demostró que el sitoestanol, un derivado saturado de sitoesterol 5-a, redujo la absorción intestinal del colesterol y colesterol en suero más eficazmente que el sitoesterol y a dosis inferiores a las del sitoesterol. (Heinemann T, Leiss O, von Bergmann K., "Atherosclerosis", 1986; 61:219-223). En un estudio reciente (Miettinen T. A., Puska P., Gylling H., Vanhanen H., Vartiainen E., *New. Eng. J. Med.*, 1995; 333: 1308-1312) se interesterificó sitoestanol con margarina, y el producto resultante (de 1,9 a 2,6 g de sitoesterol al día) presentó un efecto hipocolesterolemico en una población con hipercolesterolemia leve. La reducción media de 1 año en el colesterol en plasma fue del 10,2 %. El sitoestanol no se absorbió y no pareció interferir con la absorción de vitaminas liposolubles.

Los fitoesteroides tienen una larga historia de uso seguro en seres humanos. El fármaco Cytellin® se comercializó en Estados Unidos entre 1954 y 1982. La dosis fue de 6-18 g/d, con dosis más altas recomendadas para aquellos pacientes que no respondieron a la dosis convencional. Se informó que dosis tan altas como de 45 g/d fueron bien toleradas sin efectos secundarios graves (Eli Lilly Package Insert M100 Suspension Cytellin® (Beta y Di-hidrobeta sitoesteroides). Un producto farmacológico indicado para la reducción de la hipercolesterolemia. Fechado en 1954). En la era moderna, los fitoesteroides se han usado como aditivos de margarina desde aproximadamente 1995, con la introducción de ésteres de estanol en el mercado finlandés, y en 2000, con la introducción de ésteres de esteroles bajo las regulaciones de Novel Foods en la UE. Como requisito para la aprobación del mercado, se realizó un control posterior al lanzamiento en la UE, sin que se informara de efectos secundarios no predecibles (Lea L. J., Hepburn P. A. "Safety evaluation of phytosterol esters". Parte 9: "Results of a European post-launch monitoring programme". *Food Chem Toxicol.*, 2006; 44: 1213-22). Las dosis recomendadas de esteroles/estanol vegetal para la margarina y otros alimentos son relativamente bajas en comparación con las de Cytellin®. Ahora se recomiendan niveles de consumo de 400 mg dos veces al día de fitoesteroides. (Comunicado de prensa del 24 de febrero de 2003 en la dirección WWW: npicenter.com/anm/templates/newsATemp.aspx?articleid=4011&zzoneid=3).

Los principales ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (n-3) (LCPUFA) en aceites marinos, ácido eicosapentaenoico (EPA; 22:5 (n-3)) y ácido docosahexaenoico (DHA; 22:6(n-3)), se ha demostrado que poseen una amplia selección de efectos fisiológicos, desde alteraciones en la circulación de los lípidos en plasma hasta la producción de eicosanoides y citocinas. Existen pruebas considerables para respaldar las reducciones en los triglicéridos y la mejora en el colesterol HDL circulante en respuesta a la administración de complementos de LCPUFA (n-3) a dosis altas (1-5 gm/d).

En un estudio clínico reciente, se encontró que la suplementación combinada de (n-3) LCPUFA (1,4 g/d) en forma de aceites con fitoesteroides (2 g/d) tiene efectos sinérgicos y complementarios de reducción de lípidos en varones y mujeres hiperlipidémicos. Se ha demostrado que la combinación de fitoesteroides y LCPUFA (n-3) reduce el colesterol total en plasma en un 13,3 % y el colesterol LDL en un 12,5 %. La concentración de colesterol HDL se aumentó con (n-3) LCPUFA (7,1 %) solo y en combinación con fitoesteroides (8,6 %), mientras que el tratamiento con fitoesterol solo no tuvo efecto. La concentración de triglicéridos en plasma se redujo con LCPUFA (n-3) (22,3 %) solo y en combinación con fitoesteroides (25,9 %), mientras que el tratamiento con fitoesterol solo no tuvo efecto. (Michelle A. Micallef *et al.*, *J. Nutr.* 138: 1086-90, 2008)

La testosterona está implicada como uno de los factores de riesgo relacionados con el género para la enfermedad de las arterias coronarias en los varones debido a su efecto reductor de HDL-C. La administración semanal de 200 mg de TE a los levantadores de pesas varones redujo significativamente las concentraciones de HDL-C y apolipoproteína A, pero los niveles de colesterol total, LDL-C o triglicéridos no se alteraron (Zmuda *et al.*, *Metabolism* 42: 446-450, 1993).

En una realización, la invención proporciona una formulación para la administración oral de undecanoato de testosterona en combinación con un fitoesterol, en la que el fitoesterol proporciona la modulación de uno o más de: la solubilidad, la estabilidad, la absorción, el metabolismo y el perfil farmacocinético de la testosterona o del éster de testosterona. La concentración del/de los fitoesterol/es disuelto/s varía del aproximadamente 1 % al aproximadamente 30 % de la formulación, preferentemente del aproximadamente 2 % al aproximadamente 20 % de solubilizado en la formulación para presentar el efecto modulador deseado.

En otra realización, la formulación comprende además LCPUFA, aceites de LCPUFA, ésteres de LCPUFA y mezclas de los mismos además del fitoesterol y el agente terapéutico.

5 En otra realización más, la formulación comprende además solubilizantes (lípidos, tensioactivos, etc.), y LCPUFA, aceites de LCPUFA, ésteres de LCPUFA y mezclas de los mismos, además del fitoesterol y el agente terapéutico.

10 En una realización, la cantidad de fitoesterol y/o ésteres de fitoesterol en la formulación es una cantidad eficaz para modular la solubilidad, la estabilidad, el metabolismo y/o la biodisponibilidad para administrar el perfil farmacocinético deseado durante un mínimo de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 horas. En otra realización, la modulación durará más de 12 horas, preferentemente, aproximadamente 24 horas. Este efecto modulador es importante para las terapias de reemplazo hormonal, por ejemplo, en varones de edad avanzada con deficiencia parcial de andrógenos (pacientes con PADAM), ya que es posible corregir adecuadamente un nivel en plasma deficiente de testosterona.

15 Otra realización de una pauta posológica para la terapia de reemplazo hormonal (TRH) no cubierta por las reivindicaciones implica la administración oral de una formulación de testosterona y/o éster de testosterona a varones hipogonadales durante un tiempo específico (de 1 semana a 6 meses) para lograr niveles fisiológicos normales de testosterona (300 ng/dl - 1.100 ng/dl en un varón), seguido de la administración parenteral de un producto intramuscular de acción prolongada de la presente invención cada 6 a 12 semanas para la terapia de mantenimiento.

20 Como se describe en detalle anteriormente, la solubilización sostenida es una característica deseable en las formulaciones para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos lipófilos insolubles en agua. En una realización, la invención incluye formulaciones que incluyen un agente terapéutico, un esteroles y un agente solubilizante sin esteroles para la solubilización del agente terapéutico. Como tal, la absorción no depende de la disolución del agente terapéutico de la formulación en el tracto gastrointestinal del paciente, ya que todo o una fracción sustancial del agente terapéutico en la formulación ya está solubilizado antes de la administración al paciente, aumentando la cantidad de agente terapéutico disponible para la absorción. En una realización particular, el agente terapéutico se selecciona entre testosterona y undecanoato de testosterona, y el esteroles es un fitoesterol.

25 Un "solubilizante", como se cita en el presente documento, también se puede referir a un "agente solubilizante". Los términos se usan de manera indistinta.

30 Los solubilizantes incluidos en las formulaciones de la invención son cualquier material farmacéuticamente aceptable que tenga una solubilidad para UT de al menos aproximadamente 1 mg por gramo del solubilizante, más preferentemente, al menos aproximadamente 40 mg por gramo del solubilizante, y más preferentemente al menos aproximadamente 100 mg por gramo del solubilizante. El solubilizante está presente preferentemente en una cantidad de modo que una fracción significativa del agente terapéutico se solubilice en la composición, y sea capaz de proporcionar una cantidad inmediata y terapéuticamente eficaz del agente terapéutico a un paciente en una forma fácilmente absorbible tras la administración. En una realización, el agente terapéutico es undecanoato de testosterona, que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de testosterona a un paciente. Preferentemente, los solubilizantes de la presente invención también pueden aumentar la solubilización de UT o cualquier otro agente terapéutico cuando la composición entra en contacto con un medio acuoso, y en particular, con los fluidos gastrointestinales tras la administración de la forma farmacéutica que contiene la composición. Por lo tanto, los solubilizantes que se proporcionan en el presente documento mejoran el perfil de disolución de UT o cualquier otro agente terapéutico y, por lo tanto, la biodisponibilidad de UT o cualquier otro agente terapéutico. El solubilizante es un solubilizante sin esteroles.

35 En una realización, los solubilizantes se seleccionan entre triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos libres y ésteres de ácidos grasos, y derivados de los mismos, individualmente o en combinación. Los ejemplos de solubilizantes incluyen, aunque no de forma limitativa, dicaprilato/caprato de propilenglicol, triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caprílico/cáprico/linoleico, por ejemplo, triglicéridos de cadena media sintéticos que tienen cadenas de ácido graso C₈₋₁₂ u otros triglicéridos derivatizados (sintéticos) de tipo conocido y disponibles en el mercado como Miglyol 810, 812, 818, 829 y 840, ácido linoleico, éster etílico del ácido linoleico, aceites de pescado como ácidos grasos libres, su esterificación y sus productos de transesterificación, por ejemplo, del tipo conocido y disponible en el mercado como EPAX 6000 FA, EPAX 4510 TG, individualmente o en combinación. Otros ejemplos adicionales incluyen aceites vegetales y mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos C₁₂₋₁₈ preparados mediante la mezcla individual o como productos de transesterificación de aceites vegetales (tales como aceite de soja, aceite de almendras, aceite de girasol, aceite de oliva o de maíz) con glicerol. Los ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores particularmente preferidos incluyen oleato de etilo, linoleato de etilo, caprilato de etilo, caprato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y mezclas de los mismos.

40 En la técnica de la formulación farmacéutica, las sustancias de vitamina E se conocen por su potencial reductor, y normalmente se usan como antioxidantes en composiciones farmacéuticas. El inventor ha descubierto, sin embargo, que las sustancias de vitamina E tienen un poder de solubilización inesperado hacia el undecanoato de testosterona y otros agentes terapéuticos hidrófobos. Por lo tanto, en una realización, la formulación incluye un solubilizante de vitamina E.

65

El inventor también ha encontrado sorprendentemente que los disolventes que contienen nitrógeno tienen un poder de solubilización inesperado hacia el undecanoato de testosterona y otros agentes terapéuticos hidrófobos en relación con otros disolventes que no contienen nitrógeno comúnmente usados, tales como glicerol, propilenglicol y polietilenglicoles. El solubilizante disolvente que contiene nitrógeno se puede seleccionar entre, pero sin limitación: dimetilformamida, dimetilacetamida, N-alquilpirrolidona, N-hidroalquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama y mezclas de los mismos, en los que el alquilo es un alquilo C₁₋₁₂ de cadena lineal o ramificada. Los disolventes que contienen nitrógeno particularmente preferidos incluyen N-metil-2-pirrolidona, N-etil-2-pirrolidona o una mezcla de las mismas. Como alternativa, el disolvente que contiene nitrógeno puede estar en forma de un polímero tal como polivinilpirrolidona. En otra realización, la formulación incluye un solubilizante seleccionado entre disolventes que contienen nitrógeno.

En una investigación adicional, el inventor ha encontrado además sorprendentemente que la sustitución de uno o más de los grupos hidroxilo de glicerol y propilenglicol con, por ejemplo, un éster de alquilo C₂-C₂₄, produce un éster de ácido graso de propilenglicol o glicerol con un poder de solubilización inesperadamente alto para el undecanoato de testosterona. En otra realización, la formulación incluye un solubilizante seleccionado de disolventes que no contienen nitrógeno esterificados y deshidroxilados, en los que el grupo hidroxilo se ha reemplazado con un éster.

De manera similar, investigaciones adicionales han arrojado otros solubilizantes inesperadamente eficaces para el undecanoato de testosterona, que incluyen ésteres de alcoholes monohídricos, tales como etanol y etilenglicoles tales como polietilenglicoles, con un ácido orgánico tal como el ácido acético, ácidos grasos y ácidos cítricos.

Otro grupo de solubilizantes para su uso en formulaciones de la invención incluye fosfolípidos. Los fosfolípidos solubilizantes incluyen, aunque no de forma limitativa, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, lecitinas, lisolecitinas, lisofosfatidilcolina, fosfolípidos/lisofosfolípidos polietilenglicolados, lecitinas/lisolecitinas, y mezclas de los mismos.

En otra realización más, una formulación de la invención contiene un solubilizante que es un tensioactivo hidrófobo o hidrófilo que mejoraría las propiedades galénicas del agente terapéutico dentro de la formulación. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación: ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano; por ejemplo, monolaurilésteres y trilaurilésteres, palmitilésteres, estearilésteres y oleilésteres; por ejemplo, productos del tipo conocido como polisorbatos y disponibles en el mercado con el nombre comercial Tween®; ésteres de ácido graso de polioxietileno, por ejemplo, ésteres de ácido polioxietileneesteárico del tipo conocido y disponibles en el mercado con el nombre comercial Myrj®; derivados de aceite de ricino de polioxietileno, por ejemplo, productos del tipo conocido y disponibles en el mercado como Cremophors®. Son particularmente adecuados el aceite de ricino polioxilo 35 (Cremophor®EL) y el aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 (Cremophor®RH40); a-tocoferol, succinato de polietilenglicol de a-tocoferol (vitamina E TPGS), palmitato de a-tocoferol y acetato de a-tocoferol; glicerilésteres de ácido graso de PEG tales como gliceril-caprilato/caprato de PEG-8 (conocidos en el mercado como Labrasol®), gliceril-caprilato/caprato de PEG-4 (Labrafac® Hydro WL 1219), gliceril-laurato de PEG-32 (Gelucire® 44/14), gliceril-monooleato de PEG-6 (Labrafil® M 1944 CS), gliceril-linoleato de PEG-6 (Labrafil® M 2125 CS); ésteres de ácido mono- y di-graso de propilenglicol, tales como laurato de propilenglicol, caprilato/caprato de propilenglicol; también dietilenglicol-monoetiléter (DGME), conocido en el mercado como Transcutol® (Gattefosse, Westwood, NJ); ésteres de ácido graso de sorbitano, tales como el tipo conocido y disponible en el mercado con el nombre Span® (por ejemplo, Span 85); copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, por ejemplo, productos del tipo conocido y disponibles en el mercado como Pluronic® o Poloxamen®; triacetato de glicerol; y monoglicéridos y monoglicéridos acetilados, por ejemplo, monodicocoato de glicerol (Imwitor® 928), monocaprilato de glicerol (Imwitor® 308) y monoglicéridos mono- y di-acetilados.

Como se describe en detalle anteriormente, un enfoque ampliamente utilizado para lograr la solubilización sostenida es utilizar formulaciones dentro de un vehículo lipídico que contiene tensioactivos que constituyen un SEDDS o SMEDDS, para efectuar una emulsificación espontánea tras el contacto de los lípidos con los fluidos del tracto GI.

El equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) es una expresión usada para describir una escala arbitraria de 0 a 40 que representa el equilibrio hidrófilo/lipófilo de un agente tensioactivo. Los productos con bajo HLB son más liposolubles. Un alto HLB representa una buena hidrosolubilidad. El HLB es un número calculado numéricamente basado en la estructura molecular de los tensioactivos. No es un parámetro medido.

Se encontró que un balance lipófilo-hidrófilo (HLB) óptimo del tensioactivo para la emulsión es de aproximadamente 10 (Shah, N. H. *et. al.*, *Int. J. of Pharmaceutics*, 106 (1994) 15-23), que se puede lograr usando una combinación de tensioactivos polares y no polares. Los tensioactivos polares con alto HLB se han utilizado para permitir la formación de microemulsiones, mientras que la inclusión de un tensioactivo no polar (HLB < 8) como mono/diglicéridos de cadena media también puede mejorar la miscibilidad con los aceites. Estos preconcentrados se pueden administrar en geles blandos, geles duros, o adsorbidos sobre polímeros inorgánicos u orgánicos inertes para generar polvos sueltos. El polvo puede comprimirse en comprimidos, usarse para rellenar cápsulas de gelatina dura o formularse en otras formas farmacéuticas orales conocidas en la técnica. Como alternativa, los preconcentrados se pueden formular para la administración parenteral, intramuscular, transdérmica, nasal, sublingual, bucal y subcutánea.

Como se describe en el presente documento, las formulaciones que contienen solubilizantes potencian la biodisponibilidad del agente terapéutico por su acción de solubilización. En condiciones en ayunas, una especie solubilizante presente en el contenido intestinal comprende bajas concentraciones de sal biliar, fosfolípidos y colesterol derivados de la producción biliar en ayunas. En ausencia de lípidos exógenos, la capacidad de solubilización del intestino delgado en ayunas permanece baja y se correlaciona con las concentraciones totales de sales biliares, en lugar de reflejar la estructura de las especies coloidales individuales (Pendersen *et al.*, *Pharm Res.* 17, 891-894, 2000; Kaukonen *et al.*, *Pharm Res.* 21.245-253, 2004). Tras la adición de lípidos que son representativos de los productos de digestión de los lípidos derivados de forma exógena (de una formulación o de comida basadas en lípidos), la capacidad de solubilización del fármaco aumenta significativamente y depende de la naturaleza de los productos de la digestión (en términos de la longitud de la cadena de los ácidos grasos) y de las características de las estructuras coloidales que forman. Por ejemplo, los productos de digestión de triglicéridos de cadena media (ácidos grasos C₈-C₁₂ y monoglicéridos) son anfífilos y se combinan fácilmente con sal biliar endógena, fosfolípido y colesterol para proporcionar dispersiones ópticamente claras y altamente dispersas (incluso a cargas lipídicas altas (~150 mM)). La capacidad de solubilización del fármaco de estas especies coloidales compuestas puede ser hasta 50 veces más alta que la de las especies endógenas de sal biliar, fosfolípidos y colesterol (Kosenna *et al.*, *J. Pharm Sci.* 93, 332-348, 2004).

Sin embargo, la capacidad de solubilización depende de la concentración de lípidos, y se ha demostrado que la solubilidad de un intervalo de fármacos poco hidrosolubles se ha mejorado en menos del triple a niveles de lípidos exógenos inferiores (<25 mM) (Kosenna *et al.*, *J. Pharm Sci.* 93, 332-348, 2004; Kosenna *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 94, 481-492, 2005). Por el contrario, el comportamiento de fase y las características de solubilización de las especies formadas en las intercalaciones de los productos de digestión de los triglicéridos de cadena larga (que comprenden principalmente los lípidos C₁₈, por ejemplo, aceite de palma, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado, etc.) varían significativamente en comparación con los triglicéridos de cadena media (Kosenna *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 94, 481-492, 2005). Los ácidos grasos C₁₈ y los monoglicéridos son considerablemente menos polares que sus equivalentes C₈ o C₁₂, y los sistemas turbios que contienen especies vesiculares mayores (-100 nm) son evidentes incluso a bajas concentraciones de lípidos (> 2,5 mM). Es importante destacar que estas especies vesiculares proporcionan capacidades de solubilización de fármacos significativamente mejores. Por ejemplo, en presencia de ácidos grasos de cadena larga 8,75 mM y monoglicéridos de cadena larga 4,4 mM (aproximadamente la misma masa por cantidad de lípidos en masa que dio lugar a una mejora inferior al triple de la capacidad de solubilización de los lípidos de cadena media), se hicieron evidentes mejoras de la solubilización de hasta 20 veces (Kosenna *et al.*, *J. Pharm Sci.* 93, 332-348, 2004; Kosenna *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 94, 481-492, 2005). Estas diferencias de solubilización, que se basan en el contenido de lípidos, son particularmente importantes en el contexto de la concentración luminal probable de lípidos obtenida tras la administración oral de una formulación a base de lípidos. Por ejemplo, suponiendo una dosis de lípidos de 750 mg de triglicéridos de cadena larga y digestión completa, las concentraciones lumbales máximas de ácido graso y monoglicérido (solubilizadas en micelas) tras la digestión son aproximadamente 8,5 mM y 4,2 mM, respectivamente.

En contraste con las composiciones de testosterona micronizadas, las presentes formulaciones no requieren una etapa *in vivo* separada para la disolución del undecanoato de testosterona cristalina, ya que una fracción significativa de UT ya es solubilizada en las composiciones por el solubilizante incluido.

Por consiguiente, la invención en diversas realizaciones proporciona una formulación oral para la administración de undecanoato de testosterona, que incluye 1) undecanoato de testosterona; 2) un fitoesterol o un éster de fitoesterol; y 3) un agente solubilizante sin estero.

Una realización de la presente invención se refiere a un método para mejorar la absorción y la estabilidad metabólica del undecanoato de testosterona mediante la incorporación de componentes que pueden modular bioquímicamente (1) la absorción del UT, (2) el metabolismo del UT y/o (3) el metabolismo del UT a DHTU. Por ejemplo, el UT se absorbe casi exclusivamente a través de los vasos linfáticos intestinales (Coert *et al.*, *Acta Endocrinol* (Copenh), 789-800, 1975; Nieschlag *et al.*, *Acta Endocrinol* (Copenh), 366-374, 1975; Horst *et al.*, *Klin Wochenschr.* 875-879, 1976; Shackleford *J. Pharmacol. y Exp. Ther.*, 925-933, 2003), omitiendo así el metabolismo hepático. Las formulaciones que contienen ácido oleico, monooleato de glicerol, aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 40 (por ejemplo, Cremophore RH 40), polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80) y los fitoesteroles (Formulación n.º 54) mejoran la absorción linfática en relación con la formulación de aceite de ricino y de lauroilglicol (Andriol Testocap®) en un 294 %. Cremophore RH 40, Tween 80 y Solutol HS 15 son conocidos inhibidores de la efusión de PgP y de P450. Tween 80 también es un conocido inductor de la secreción de quilomicrones. Con el uso de las proporciones adecuadas de Cremophore RH 40 y Tween 80, se pueden mejorar la estabilidad metabólica y la absorción linfática del UT para lograr el perfil farmacocinético deseado. En una realización, la formulación contiene aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 40 (por ejemplo, Cremophore RH 40) y Polisorbato 80 (por ejemplo, Tween 80) en una proporción de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, más preferentemente, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1.

Otros componentes que pueden mejorar la absorción y la estabilidad metabólica del UT incluyen inhibidores naturales (por ejemplo, fitoesteroles, aceite de borraja, ácido gamma-linoleico) e inhibidores sintéticos (por ejemplo, MK386) de la 5-alfa-reductasa absorbida por los vasos linfáticos intestinales. Los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, tales como la

finasterida y la dutasterida, tienen un efecto mínimo sobre la modulación de la exposición a T o DHT de T o los ésteres T orales (Tabla 24), ya que se absorben a través de la vena porta.

La invención proporciona además una formulación para la administración oral de un agente terapéutico, que incluye 1) undecanoato de testosterona; 2) un fitoesterol o un éster de fitoesterol; 3) un agente solubilizante sin esteroles eficaz para la solubilización del agente terapéutico; y 4) un agente potenciador. En una realización particular, el agente potenciador se selecciona del grupo que consiste en: un inhibidor de enzimas 5- α -reductasa, un inhibidor de P450, un inhibidor de PgP y un inductor de la secreción de quilomicrones. En una realización adicional, el inhibidor de la 5- α -reductasa es MK-386, fitoesteroles, aceite de borraja o ácido gammalinoleico; los inhibidores de P450 y/o PgP se seleccionan entre aceite de menta, Cremophore RH 40, Tween-80 y Solutol HS 15; y el inductor de la secreción de quilomicrones es Tween 80.

En otra realización, la invención proporciona un método para mejorar la absorción biológica y/o la estabilidad metabólica del undecanoato de testosterona, que incluye la combinación de: 1) un fitoesterol o un éster de fitoesterol; 2) un agente solubilizante sin esteroles eficaz para la solubilización del agente terapéutico; 3) un agente potenciador eficaz para mejorar la absorción biológica y/o la estabilidad metabólica de al menos un agente terapéutico; y 4) undecanoato de testosterona, para formular una composición, en el que la composición es eficaz para mejorar la absorción biológica y/o la estabilidad metabólica del undecanoato de testosterona, en comparación con el undecanoato de testosterona administrado de forma correspondiente en ausencia de 1) un fitoesterol o éster de fitoesterol; 2) un agente solubilizante sin esteroles; y 3) un agente potenciador.

Las formulaciones de la invención hacen uso de las ventajas de la administración oral de andrógenos, en especial, de undecanoato de testosterona, aprovechando las diferentes farmacocinéticas del undecanoato de testosterona en combinación con los fitoesteroles y/o ésteres de fitoesterol, con el fin de poder, mediante una selección cuidadosa de las dosis y los ésteres apropiados, lograr un perfil farmacológico deseado. En particular, la invención es ventajosa para la administración de andrógenos que tienen un alto efecto de primer paso y una baja biodisponibilidad. Las formulaciones de la invención pueden incluir aditivos adicionales para lograr un efecto terapéutico acumulativo o adicional.

Los ejemplos de dichos aditivos adicionales pueden incluir, pero sin limitación, lípidos, sales biliares, inhibidores de la 5- α -reductasa y cualquier otro aditivo eficaz para aumentar la biodisponibilidad del agente terapéutico, aumentar al máximo la absorción del agente terapéutico, tratar afecciones adicionales y/o reducir los efectos secundarios de la administración de fármacos, por ejemplo, la inflamación. Las clases de aditivos que pueden estar presentes en las composiciones incluyen, aunque no de forma limitativa, absorbentes, ácidos, adyuvantes, agentes antiaglomerantes, emolientes, agentes antiadherentes, antiespumantes, anticoagulantes, antimicrobianos, antioxidantes, sustancias antiflogísticas, astringentes, antisépticos, bases, aglutinantes, agentes quelantes, secuestrantes, coagulantes, agentes de recubrimiento, colorantes, tintes, pigmentos, compatibilizantes, agentes formadores de complejos, suavizantes, reguladores del crecimiento de cristales, desnaturalizantes, desecantes, agentes de secado, agentes deshidratantes, diluyentes, dispersantes, emolientes, emulsionantes, encapsulantes, enzimas, cargas, extensores, agentes que enmascaran el sabor, aromatizantes, fragancias, agentes gelificantes, endurecedores, agentes de refuerzo, humectantes, lubricantes, hidratantes, tampones, agentes de control del pH, plastificantes, agentes calmantes, demulcentes, agentes retardantes, agentes de propagación, estabilizantes, agentes de suspensión, edulcorantes, disgregantes, agentes espesantes, reguladores de la consistencia, tensioactivos, opacificantes, polímeros, conservantes, antigelificantes, agentes de control de la reología, absorbentes de UV, tónicos y viscomoduladores. La formulación puede incluir uno o más aditivos.

Los ejemplos de lípidos que pueden incluirse como aditivos en una formulación básica de la invención incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos esenciales. Los ácidos grasos esenciales (AGE) son grasas necesarias que los seres humanos no pueden sintetizar, y deben obtenerse a través de la dieta. Los AGE son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga derivados del ácido linolénico, ácido linoleico y ácido oleico. Hay dos familias de AGE: omega-3 y omega-6. El omega-9 es necesario pero "no esencial", porque el organismo puede fabricar una cantidad modesta por sí mismo, siempre que estén presentes los AGE esenciales. El número que sigue al prefijo "omega" representa la posición del primer doble enlace, contando desde el grupo metilo terminal en la molécula. Los ácidos grasos omega-3 se derivan del ácido linolénico, omega-6, del ácido linoleico, y omega-9, del ácido oleico.

El ácido alfa linolénico (ALA) es el principal ácido graso omega-3, que un ser humano sano convertirá en ácido eicosapentaenoico (EPA), y más tarde, en ácido docosahexaenoico (DHA). El EPA y el ácido gamma linolénico (GLA) sintetizado a partir del ácido linoleico (omega-6) se convierten más tarde en compuestos de tipo hormonal conocidos como eicosanoides, que ayudan en muchas funciones corporales, incluyendo la función de los órganos vitales y la actividad intracelular. El ácido linoleico es el ácido graso omega-6 primario. Un ser humano sano bien nutrido convertirá el ácido linoleico en GLA.

Por lo tanto, en otra realización, la formulación incluye además uno o más triglicéridos que contienen ácidos grasos, entre los que se incluyen, pero sin limitación, omega-3, omega-6 y omega-9.

Se sabe que el tratamiento con UT oral eleva la dihidrotestosterona (DHT), que puede estar asociada con un mayor riesgo de padecer acné, calvicie de patrón masculino e hiperplasia de próstata. Se ha demostrado que la administración conjunta de un inhibidor de la 5- α -reductasa, tal como Finasterida o Dutasterida, previene la reducción de la testosterona a DHT. Se conocen preparados comerciales de Finasterida y Dutasterida, por ejemplo, Proscar®, Propecia® y Avodart®.

El presente inventor observó que cuando los inhibidores de la 5- α -reductasa Finasterida y Dutasterida se administran por primera vez durante 3 días a perros para inhibir completamente la enzima 5- α -reductasa conocida por reducir la testosterona a DHT, seguidos de la administración junto con UT y Finasterida o Dutasterida, no se produjeron cambios significativos en los niveles de testosterona o DHT. Esto es contrario a los informes publicados y a las patentes emitidas que afirman que la Finasterida y Dutasterida inhiben la conversión de la testosterona o de los ésteres de testosterona en DHT (Amory y Brenner, *J Clin Endocrinol Metab*, 2610-2617, 2005; Amory *et al.*, *J Androl*, 72-78, 2006; patente de EE.UU. n.º 7.138.389; solicitud de patente de EE.UU. n.º 2008/0317844). el UT se absorbe casi exclusivamente a través de los vasos linfáticos intestinales (Coert *et al.*, *Acta Endocrinol* (Copenh), 789-800, 1975; Nieschlag *et al.*, *Acta Endocrinol* (Copenh), 366-374, 1975; Horst *et al.*, *Klin Wochenschr*, 875-879, 1976; Shackelford *J. Pharmacol. y Exp. Ther.*, 925-933, 2003), omitiendo así el metabolismo hepático. Por razones de la dependencia de la absorción linfática, el UT oral debe ingerirse con una comida que contenga algo de grasa para permitir su absorción óptima y el logro de concentraciones en suero de testosterona dentro del intervalo normal de los varones adultos (Houwing *et al.*, *Pharmacotherapy*, 1257-1265, 2003; Schnabel *et al.*, *Clin Endocrinol*, 579-585, 2007). Una vez que el UT se absorbe en los vasos linfáticos intestinales, una porción de UT es generada por la 5- α -reductasa para formar undecanoato de dihidrotestosterona (DHTU) (Horst *et al.*, *Klin Wochenschr*, 875-879, 1976). Una vez liberados el UT y DHTU a la circulación, las esterases plasmáticas no específicas escinden enzimáticamente el éster de undecanoato, lo que produce la liberación de la testosterona y DHT en el suero (Figuras 7 y 8). El estudio en perros demuestra que la farmacocinética del UT administrada por vía oral no mejora con la administración concomitante de inhibidor de la 5- α -reductasa Finasterida o Dutasterida. Este hallazgo contrasta con el trabajo publicado que demuestra que la administración concomitante de Finasterida o Dutasterida aumentó significativamente las concentraciones en suero de testosterona y suprimió significativamente las concentraciones en suero de DHT cuando se usó en combinación con testosterona oral en aceite (Amory y Brenner, *J Clin Endocrinol Metab*, 2610-2617, 2005; Amory *et al.*, *J Androl*, 72-78, 2006).

Por lo tanto, parece que el UT oral se absorbe a través de los vasos linfáticos intestinales (Coert *et al.*, *Acta Endocrinol* (Copenh), 789-800, 1975; Nieschlag *et al.*, *Acta Endocrinol* (Copenh), 366-374, 1975), mientras que las formulaciones orales de testosterona no esterificada se absorben a través de la circulación porta (Amory y Brenner, *J Clin Endocrinol Metab*, 2610-2617, 2005). Finasterida y Dutasterida también se absorben a través de la circulación porta (Carlin *et al.*, *Drug Metabol Dispos*, 148-155, 1992; Branson *et al.*, *J. pharmacol y Exp Ther*, 1496-1502, 1997), y se cree que su absorción no se ve afectada por la comida (Steiner *et al.*, *Clin Pharmacokinet*, 16-27, 1996). Por lo tanto, Finasterida y Dutasterida pueden no ser capaces de prevenir la reducción de 5- α del UT oral debido a las diferentes vías de absorción y a la aparición en la circulación sistémica. De acuerdo con esta hipótesis, el trabajo de Horst *et al.*, *Klin Wochenschr*, 875-879 (1976), demostró la presencia de cantidades significativas de DHTU en los conductos torácicos de los varones que recibieron una dosis oral de UT, mientras se canulaban los conductos torácicos durante la cirugía de cuello. En relación con esta hipótesis, el inventor teorizó que los inhibidores de la 5- α -reductasa con absorción probada a través de los vasos linfáticos intestinales, tales como MK-386 (Gloria *et al.*, *Int. J. of Pharmaceutics*, 37-44, 1998), pueden tener éxito en suprimir las elevaciones en el DHT en suero observadas con la administración de UT oral.

Como reconocerán los expertos en la materia, la cantidad o el porcentaje del agente terapéutico presente en la formulación y las formas farmacéuticas variarán. Por lo tanto, por ejemplo, la cantidad de agente terapéutico se basa, en parte, en la necesidad real del paciente y puede ser determinada por el clínico que lo atiende. En todos los casos, sin embargo, la cantidad del agente terapéutico presente en la composición y las formas farmacéuticas es una cantidad tal que el agente terapéutico se solubiliza significativamente en el solubilizante o solubilizantes apropiadamente seleccionados de modo que se logren las ventajas mencionadas anteriormente de la presente invención. En una realización particular, la cantidad o el porcentaje de todos los elementos de una formulación de la invención se optimizan para lograr un nivel deseado de testosterona en suero total en un sujeto en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.100 ng/d en un varón, y de aproximadamente 30 a aproximadamente 110 ng/dl en una mujer, durante un período de tiempo de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usan en el presente documento se refieren a una cantidad no tóxica, pero suficiente, del agente terapéutico para proporcionar el efecto terapéutico deseado en un sujeto. La cantidad exacta que es "eficaz" variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad, del peso y del estado general del sujeto, de la gravedad de la afección que se está tratando, del criterio del médico y similares. Sin embargo, Una "cantidad eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse por un experto habitual en la materia usando solo la experimentación de rutina, basándose en la divulgación del presente documento.

Preferentemente, las formulaciones se preparan de modo que contengan una cantidad suficiente, es decir, una dosis de UT dentro de una unidad de dosificación, por ejemplo, una cápsula. Se prefiere que la cantidad de undecanoato de

testosterona esté presente en la formulación para proporcionar a cada forma farmacéutica una dosis unitaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, y preferentemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 mg de undecanoato de testosterona para la administración oral, y preferentemente de 200 a 1.000 mg para la parenteral. Por lo general, el undecanoato de testosterona es del aproximadamente 0,1 % al aproximadamente 80 % en peso de la formulación. Preferentemente, el undecanoato de testosterona es del aproximadamente 0,1 % al aproximadamente 50 % en peso de la formulación. Más preferentemente, el undecanoato de testosterona es del aproximadamente 0,1 % al aproximadamente 40 % en peso de la formulación. En otras diversas realizaciones, el undecanoato de testosterona puede estar en un intervalo que tenga un valor inferior de cualquiera del 0,01; 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,5 y 1 %, y que tenga un valor superior de cualquiera del 70,5; 71,0; 71,25; 71,5; 71,75; 72,0; 73,0; 74,0; 75,0; 77,5; 79,0; 79,5; 79,75; 79,9; 79,95 y 80,0 %.

En una realización, se prefiere particularmente que la cantidad total de UT se solubilice en la composición. Sin embargo, a veces es necesario añadir más UT en forma no solubilizada cuando se supere la capacidad de solubilidad del UT de una composición dada. Por lo tanto, también es una característica importante de la presente invención que el UT presente en la composición esté significativamente solubilizado. Por lo general, al menos aproximadamente el 20 % del UT se solubiliza en la composición y, preferentemente, al menos aproximadamente el 50 % del UT se solubiliza en la composición de la forma farmacéutica. La forma farmacéutica contiene UT solubilizado en la composición en una cantidad de al menos aproximadamente 1 mg, preferentemente en una cantidad de al menos aproximadamente 40 mg, y más preferentemente en una cantidad de al menos aproximadamente 100 mg.

Aunque la formulación se puede administrar a un sujeto en cualquier forma farmacéutica adecuada, la forma farmacéutica es preferentemente una cápsula u otra forma farmacéutica oral (por ejemplo, un comprimido, pastillas para chupar, etc.) que contiene la formulación que tiene una cantidad terapéuticamente eficaz de testosterona y/o undecanoato de testosterona contenida en la misma. En una realización adicional, la forma farmacéutica es preferentemente una formulación adecuada para la administración parenteral, por ejemplo, una inyección intramuscular.

La cantidad de solubilizante que puede incluirse en una formulación de la presente invención no se limita a una en particular. Sin embargo, cuando la formulación se administra a un sujeto, la cantidad de cualquier solubilizante dado se limita a una cantidad bioaceptable. Las cantidades bioaceptables de solubilizantes y otros componentes se determinan fácilmente por un experto en la materia mediante el uso de la experimentación de rutina o la búsqueda bibliográfica. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizantes muy por encima de las cantidades bioaceptables, por ejemplo, para aumentar al máximo la concentración del UT, eliminando el exceso de solubilizante antes de proporcionar la composición a un paciente. El exceso de solubilizante puede eliminarse usando técnicas convencionales tales como la destilación, el secado por pulverización, la liofilización o la evaporación. En general, la cantidad de solubilizante en la composición será del aproximadamente 10 % al aproximadamente 90 %, preferentemente del aproximadamente 12,5 % al aproximadamente 85 % en peso. En otras diversas realizaciones, el solubilizante puede estar en un intervalo que tenga un valor inferior de cualquiera del 0,01; 9,05; 9,1; 9,15; 9,2; 9,5 y 10 %, y que tenga un valor superior de cualquiera del 80,5; 81,0; 81,25; 81,5; 81,75; 82,0; 83,0; 84,0; 85,0; 87,5; 89,0; 89,5; 89,75; 89,9; 89,95 y 90,0 %.

En una realización, la formulación también contiene del 1 % al 99 % en peso de un esteroil y/o éster de esteroil. En una realización preferida, la formulación contiene del aproximadamente 1 % al aproximadamente 90 % de fitoesteroil y/o ésteres de fitoesteroil, solubilizados y/o suspendidos. Preferentemente, la formulación contiene del aproximadamente 1 % al aproximadamente 70 % de fitoesteroles y/o ésteres de fitoesteroil; más preferentemente, la formulación contiene del aproximadamente 1 % al aproximadamente 45 % de fitoesteroles y/o ésteres de fitoesteroil. En una realización más preferida, la formulación contiene del aproximadamente 2 % al aproximadamente 20 % de fitoesteroles o ésteres de fitoesteroil solubilizados. En una realización adicional, se pueden administrar fitoesteroles o ésteres de fitoesteroil adicionales junto con una formulación de la invención. En otras diversas realizaciones, el fitoesteroil y/o los ésteres de fitoesteroil totales, Solubilizados y/o suspendidos pueden estar en un intervalo que tenga un valor inferior de cualquiera del 0,01; 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,5 y 1 %, y que tenga un valor superior de cualquiera del 80,5; 81,0; 81,25; 81,5; 81,75; 82,0; 83,0; 84,0; 85,0; 87,5; 89,0; 89,5; 89,75; 89,9; 89,95 y 90,0 %.

En una realización adicional de la invención, se pueden añadir fitoesteroles o ésteres de fitoesteroil con el agente terapéutico en forma solubilizada, en forma suspendida, en forma de un aditivo, como una dosis conjunta que acompaña a la dosificación de una formulación de la invención, o cualquiera combinación de los mismos.

La cantidad de componentes adicionales de una formulación de la invención puede ser determinada por un experto en la materia, de acuerdo con la propiedad o propiedades que se deseen conferir a la composición. Por ejemplo, la cantidad de un agente de suspensión se puede determinar mediante la adición de cantidades graduales del agente hasta que se logre la homogeneidad deseada de partículas de fármaco no disueltas en la composición. Para un colorante, la cantidad de colorante se puede determinar añadiendo pequeñas cantidades de colorante hasta lograr el color deseado de la composición. Para un tensioactivo, la cantidad de un tensioactivo puede determinarse añadiendo cantidades graduales del tensioactivo hasta que se logre el efecto humectante o la dispersabilidad de la composición que se desee. La cantidad de tensioactivo, cuando está presente, en la composición, en general, será del

aproximadamente 80 % en peso, preferentemente del aproximadamente 1 % en peso al aproximadamente 50 % en peso, más preferentemente del 1 % en peso al aproximadamente 35 % en peso.

5 En una realización particular, la invención proporciona una formulación que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco hidrófobo, un fitoesterol y/o un éster de fitoesterol, y un LCPUFA, aceites de LCPUFA, ésteres de LCPUFA o mezclas de los mismos. El fármaco hidrófobo está presente en una cantidad del aproximadamente 0,1 al 70 % p/p de la composición. Además, el fármaco hidrófobo está al menos aproximadamente el 20 % solubilizado en la composición. La sustancia LCPUFA en la composición está presente en una cantidad del aproximadamente 1 al 99 % p/p de dicha composición. Los fitoesteres y/o los ésteres de fitoesterol se suspenden en la formulación en una
10 cantidad del 1 % al 40 %.

La formulación de la invención se proporciona en forma de una composición farmacéutica oral. Como tal, la formulación se proporciona en una forma farmacéutica, para la administración a un sujeto que necesita dicha formulación.

15 La administración de una formulación de la invención puede ser como una composición única o como composiciones múltiples. Las formulaciones y composiciones de las mismas pueden administrarse al mismo tiempo o pueden administrarse en diferentes momentos. La administración se puede realizar mediante cualquier método que produzca la concentración en suero deseada de agente terapéutico.

20 En una realización preferida, la composición farmacéutica está presente en una sola forma farmacéutica. La/s forma/s farmacéutica/s no están limitadas con respecto al tamaño, a la forma o configuración general, y pueden comprender, por ejemplo, una cápsula, un comprimido o un comprimido encapsulado, o una pluralidad de gránulos, perlas, polvos o microgránulos que pueden o pueden estar encapsulados. Una forma farmacéutica preferida es una cápsula que contiene una composición como se describe en el presente documento (FIG. 1). El material de la cápsula puede ser
25 duro o blando y, en general, está hecho de un compuesto adecuado, tal como gelatina, almidón o un material celulósico. Tal como se conoce en la técnica, el uso de cápsulas de gelatina blanda impone una serie de limitaciones a las composiciones que pueden encapsularse. Véase, por ejemplo, Ebert (1978), "Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form", *Bioresource Technology* 1(5). Las cápsulas de gelatina dura de dos piezas están preferentemente selladas, tal como con bandas de gelatina o similares. Véase, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 21ª Edición. (2006), citada anteriormente, que describe materiales y métodos para preparar productos farmacéuticos encapsulados. En esta realización, la composición encapsulada puede ser líquida o semisólida (por ejemplo, un gel).
30

35 La formulación puede incluir opcionalmente un vehículo, además del agente terapéutico, esteroles y solubilizantes. En una realización, el vehículo contiene el solubilizante. En una realización, el vehículo incluye uno o más solubilizantes y, opcionalmente, incluye además uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables además del solubilizante.

"Portador" o "vehículo", como se usan en el presente documento, se refiere a materiales portadores adecuados para la administración de fármacos. Los portadores y vehículos útiles en el presente documento incluyen cualquiera de los materiales conocidos en la técnica, por ejemplo, cualquier líquido, gel, disolvente, diluyente líquido, solubilizante, tensioactivo o similares, que no sea tóxico y que no interaccione con otros componentes de la composición de una manera perjudicial.
40

45 En una realización de la invención, la formulación se proporciona en una suspensión lipídica en forma de una composición farmacéutica.

Los lípidos pueden ser de origen animal, vegetal o mineral, que son grasas y aceites de hidrocarburos sustancialmente insolubles en agua, inertes, no tóxicos y derivados de las mismas, y pueden comprender cualquiera de las grasas o aceites comúnmente disponibles en el mercado que estén aprobados por la FDA. El lípido puede ser un líquido o un sólido a temperatura ambiente. Preferentemente, el lípido tiene un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 32 a 71 °C (90 a 160 °F). El lípido puede comprender una base de aceite vegetal comúnmente conocida como manteca dura. Las mantecas duras son aceites hidrogenados, fraccionados por prensado u otros aceites procesados que se procesan o se recombinan para tener un índice de grasa sólida (porcentaje de grasa sólida frente a la temperatura) similar a la de la manteca de cacao. Sin embargo, se pueden usar otros lípidos que son relativamente duros o sólidos a temperatura ambiente, pero que se derriten rápidamente en la boca a una temperatura de aproximadamente 29 a 32 °C (92 a 98 °F). El lípido se emplea en cantidades dentro del intervalo del aproximadamente 20 al aproximadamente 50 %. Los ejemplos de lípidos adecuados incluyen sebo, sebo hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite de almendras, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de pescado, vaselina líquida ligera, vaselina líquida pesada, oleína, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite pérsico, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de ricino o aceite de cártamo.
50
55
60

Además, las estearinas se pueden usar como lípidos en la presente invención. La adición de estearinas al producto proporciona la propiedad favorable de la liberación de moho.

65 Además, una composición farmacéutica de la invención puede comprender una carga. Las cargas de la presente invención son farmacológicamente inertes y opcionalmente beneficiosas nutricionalmente para los seres humanos y

animales. Dichas cargas incluyen celulosa tal como celulosa microcristalina, almidones de grano tales como almidón de maíz, tapioca, dextrina, azúcares y alcoholes de azúcar tales como sacarosa, sorbitol, xilitol, manitol y similares. Las cargas preferidas incluyen leche en polvo desnatada, suero de leche, granos de salvado tales como salvado de avena, y pulpas de frutas y vegetales. Las cargas preferidas se dividen finamente y tienen un tamaño de partícula medio preferido en el intervalo de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 micrómetros. Las cargas están presentes en el dispositivo de administración de fármacos a una concentración del aproximadamente 50 al 80 %. Opcionalmente, las partículas farmacéuticas también pueden servir como carga en el sistema de administración. Opcionalmente, la carga puede incluir esteroides, en particular, fitoesteroides. (Véase el Ejemplo 9 para el uso de celulosa microcristalina para preparar una forma farmacéutica sólida de la presente invención).

En una realización de la invención, el agente terapéutico está microencapsulado. Dicha microencapsulación incluye encapsulación de liberación sostenida. Cualquier método conocido de encapsulación es adecuado en el presente documento. Dichos métodos incluyen, pero sin limitación, recubrimiento con aire, erosión química, coacervación, recubrimiento con lecho fluido, macroencapsulación, microencapsulación, ósmosis, recubrimiento por rociado, erosión física, sistemas de conjugado de proteínas poliméricas y microesferas poliméricas. Un método preferido implica mezclar lentamente el fármaco con una solución de agente filmógeno para formar partículas granuladas. Las partículas granuladas se dejan secar en una bandeja y se tamizan hasta el tamaño deseado, normalmente en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 micrómetros. Los materiales de recubrimiento incluyen, aunque no de forma limitativa, polímeros y copolímeros acrílicos, alginatos, estearato de calcio, celulosa, incluyendo metilcelulosa, etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, gelatinas, behenato de glicerilo, ácido glicólico y sus diversas formas, resinas de intercambio iónico, ácido láctico y sus diversas formas, lípidos, monómeros metacrílicos, polímeros y copolímeros metacrílicos, polímeros de polietilenglicol, goma laca (glaseado farmacéutico), ácido esteárico, ésteres de glicerol de ácidos grasos y ceras. Se contempla en el presente documento que la testosterona microencapsulada y/o el éster de testosterona microencapsulado se pueden usar solos, o en la suspensión lipídica. Además, la testosterona y/o el éster de testosterona microencapsulados se pueden usar en cualquier otro sistema, tales como comprimidos, bolos, encerrados en una cápsula de gelatina, o en un sistema líquido o de jarabe.

En otra realización de la presente invención, el agente terapéutico no está microencapsulado, sino suspendido en el lípido en forma de partículas secas. Cuando el agente terapéutico es una testosterona y/o un éster de testosterona, normalmente la testosterona y/o el éster de testosterona están presentes en el dispositivo de administración en una concentración del 50 % o inferior. Sin embargo, la testosterona puede comprender todas las partículas secas, para proporcionar la dosis necesaria.

Opcionalmente, las partículas secas incluyen aromas que hacen que el dispositivo tenga un sabor y un olor atractivos para los seres humanos o animales. Los aromas pueden ser naturales o sintéticos, y pueden incluir aromas de frutas, cítrico, carne, chocolate, vainilla, pescado, mantequilla, leche, crema, huevo o queso. Los aromas normalmente están presentes en el dispositivo en el intervalo del aproximadamente 0,05 al aproximadamente 1,0 %.

El dispositivo de administración también puede incluir otros agentes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes edulcorantes, incluyendo hidrolizados de almidón hidrogenados, edulcorantes sintéticos tales como sorbitol, xilitol, sales de sacarina, éster metílico de L-aspartil-L-fenilalanina, así como agentes colorantes, otros agentes aglutinantes, lubricantes, tales como estearato de calcio, ácido esteárico, estearato de magnesio, antioxidantes tales como hidroxitolueno butilado, antifatulantes tales como simeticona y similares.

Opcionalmente, los agentes de ruptura se usan para administrar rápidamente la testosterona y/o el éster de testosterona en el sistema del receptor. Un agente de ruptura típico es un almidón que se hincha en presencia de agua. Varios almidones modificados, tales como el almidón de carboximetilo, actualmente comercializados con el nombre comercial Explotab o Primojel se usan como agentes de ruptura. Un agente de ruptura preferido es el glicolato de almidón sódico. Cuando se ingieren, la cápsula o el microgránulo se hincha en presencia de los jugos gástricos y se rompe.

En una realización de la presente invención, el agente de ruptura está presente con el agente terapéutico dentro de la microcápsula. A medida que el agua penetra en la microcápsula, hincha el almidón y rompe la cápsula, administrando rápidamente el undecanoato de testosterona en el sistema. Se describen agentes de ruptura adicionales en la patente de EE.UU. n.º 5.567.439.

En otra realización, el agente de ruptura está presente en la suspensión lipídica, que rompe el microgránulo, pero deja las microcápsulas intactas. Esto permite un retardo en la administración del fármaco más adelante en el sistema digestivo o en los intestinos. La presente invención es particularmente eficaz en esta realización, ya que el microgránulo ingerido puede ser masticable, rompiéndose el microgránulo en la suspensión lipídica cuando se mastica, pero deja las microcápsulas intactas. Los comprimidos o las cápsulas de gel, cuando se mastican, suelen dañar o romper las microcápsulas, lo que anula la eficacia de las mismas.

En otra realización más, los múltiples fármacos tienen múltiples encapsulaciones, cada una de las cuales contiene un agente de ruptura. Los agentes filmógenos usados para la encapsulación se seleccionan para desintegrarse en

condiciones de pH seleccionadas, que se rompen y liberan cada fármaco en las ubicaciones deseadas del sistema digestivo.

5 Las formulaciones de la presente invención se preparan mediante métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. La formulación puede prepararse mezclando el agente activo, el solubilizante y el aditivo opcional de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. El exceso de disolvente o solubilizante, añadido para facilitar la solubilización del agente activo y/o la mezcla de los componentes de la formulación, se puede eliminar antes de la administración de la forma farmacéutica. Las composiciones pueden procesarse además de acuerdo con los procesos convencionales conocidos por los expertos en la materia, tales como liofilización, encapsulación, 10 compresión, fusión, extrusión, formación de bolas, secado, enfriamiento, moldeo, pulverización, congelación por pulverización, recubrimiento, trituración, mezcla, homogeneización, sonicación, crioaglomeración, esferonización y granulación para producir la forma farmacéutica deseada.

15 Para formas farmacéuticas esencialmente libres de agua, es decir, cuando la composición se proporciona en una forma preconcentrada para la administración o para su posterior dispersión en un sistema acuoso, la composición se prepara mediante una simple mezcla de los componentes para formar un preconcentrado. Las composiciones que comprenden UT solubilizado pueden formularse además en formas farmacéuticas deseables usando habilidades bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, las composiciones en forma líquida o semisólida se pueden usar para rellenar cápsulas de gelatina blanda usando máquinas de llenado apropiadas. Como alternativa, la composición también puede 20 pulverizarse, granularse o recubrirse sobre un sustrato para convertirse en un polvo, un gránulo o una perla que puede encapsularse, comprimirse o moldearse adicionalmente si las composiciones se solidifican a temperatura ambiente con o sin la adición de agentes solidificantes o aglutinantes apropiados. Este enfoque permite la creación de una "mezcla fundida", una "solución sólida" o una "mezcla eutéctica".

25 Por ejemplo, el undecanoato de testosterona y los fitoesteres forman una mezcla eutéctica cuando la proporción de UT: fitoesteres es de 80:20. El punto de fusión de la mezcla eutéctica es de 54 °C, mientras que los puntos de fusión del UT y de los fitoesteres son de 60 °C y 137 °C, respectivamente. El perfil de disolución de la mezcla eutéctica se muestra en la FIG. 2.

30 La FIG. 2 proporciona los perfiles de disolución de cada una de las Formulaciones 9, 51, 53 y 55, como se muestra en las Tablas 2 y 20 del presente documento y las Cápsulas 2 y 4 del Ejemplo 1 del documento US2010/0173882. Los datos se obtuvieron en un medio de disolución que tenía un 2 % de TritonX-100 como agente tensioactivo en el aparato USP 2 de acuerdo con la presente invención. Los perfiles de disolución de las formulaciones en el presente documento son claramente diferentes de los del documento US2010/0173882. Las Formulaciones 51, 53 y 55 se usaron en el estudio clínico de seres humanos descrito en el Ejemplo 8. 35

No identificado previamente, hay un efecto observado en la FIG. 4 que representa el perfil de disolución de una formulación saturada con fitoesteres (Formulación 59) y uno en el que se han añadido fitoesteres en exceso para formar un sólido céreo (Formulación 61), por lo que la concentración de fitoesteres se puede usar para modular el perfil de disolución de las formulaciones que contienen fitoesteres. Los perfiles de disolución de las FIG. 2 y 4 ilustran que, a concentraciones más altas, los fitoesteres funcionan para retardar la disolución del agente terapéutico (FIG. 4). 40

La FIG. 4 proporciona curvas de disolución del UT a partir de las formulaciones 59, 60 y 61 (Tabla 22). La disolución se midió en 900 ml de tampón fosfato 25 mM a pH 7,0 que contenía SLS al 0,1 %, obtenido a 200 rpm usando el aparato USP 2. La Formulación 59 ilustra la disolución de una formulación con las propiedades de permanecer un líquido a temperatura ambiente, mientras que la Formulación 60 es una formulación adecuada que es sólida a temperatura ambiente. Los fitoesteres en exceso de la cantidad soluble a 70 °C se pueden añadir a la composición para modular la velocidad de liberación, como lo ilustra el perfil de disolución de la Formulación 61 en la FIG. 4. La Formulación 61 tiene además la propiedad deseable de ser un material suficientemente duro que puede reducirse a un polvo, que se puede rellenar en una cápsula mediante los medios habituales. 45 50

Como se ha indicado previamente, las composiciones pueden incluir cantidades adicionales de T o UT sobre la cantidad que se solubiliza en la composición. En dicho caso, el UT se puede suspender parcialmente en la composición. Dichas composiciones de UT parcialmente solubilizadas y parcialmente suspendidas se pueden preparar añadiendo sólidos de T o UT de la forma y del tamaño de partícula deseados. Por ejemplo, se puede añadir a la composición T o UT cristalinos micronizados que tengan un tamaño de partícula medio inferior a 30 micrómetros, T o UT cristalinos nanométricos que tengan un tamaño de partícula medio inferior a 1 micrómetro, o T o UT amorfos. Dichas partículas de T y UT micronizadas o nanométricas pueden obtenerse mediante técnicas de precipitación o reducción de tamaño bien conocidas en la técnica. Además, se pueden obtener composiciones de T y/o UT parcialmente suspendidas a partir de una solución de T o UT supersaturada o por coprecipitación con un aditivo de una solución de T y/o UT. 55 60

Se prefiere particularmente preparar un sistema de administración de fármacos administrado por vía oral incorporando primero el/los agente/s terapéutico/s en fitoesteres y/o ésteres de fitoesterol y un polímero orgánico, por separado o en conjunto, en un estado sólido como se obtiene por suspensión o el uso de un proceso de secado por aspersión. 65

En especial, se prefiere mezclar los productos de testosterona con otros agentes auxiliares, aglutinantes, cargas, lubricantes, tensioactivos o aceleradores de la desintegración, y comprimir o moldear la mezcla en comprimidos o usarlos para rellenar una cápsula.

5 Cuando se usa undecanoato de testosterona junto con fitoesteroles y/o ésteres de fitoesterol, el uso de la técnica de embebido de secado por pulverización en polímeros orgánicos (polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y sus derivados, polietilenglicoles sólidos), se potencian la solubilidad de la testosterona y de los ésteres de testosterona en los fluidos intestinales.

10 En una realización, se prepara una formulación de la invención disolviendo undecanoato de testosterona, fitoesteroles y/o ésteres de fitoesterol junto con el polímero (por ejemplo, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa y sus derivados) en etanol y procesando las mezclas aún más en una unidad de secado por pulverización para formar una formulación amorfa, embebida y secada por pulverización. Es posible en este caso 1) embeber dichos principios activos por separado entre sí; o 2) embeberlos juntos en una sola etapa de procesamiento, para obtener una mezcla amorfa.

15 En otra realización, se prepara una formulación de la invención suspendiendo undecanoato de testosterona cristalino o amorfo, fitoesteroles y/o ésteres de fitoesterol en una formulación a base de lípidos que contiene uno o más tensioactivos que dan lugar a SEDDS o SMEDDS.

20 El material secado por pulverización embebido en partículas finas, o el SEDDS o el SMEDDS se somete luego a una mezcla en seco con otros agentes auxiliares para preparar comprimidos o cápsulas. La mezcla se comprime luego en comprimidos o se rellena en cápsulas.

25 Para obtenerse una formulación con los patrones de liberación deseados, es ventajoso considerar individualmente las características de los componentes individuales de la formulación, tales como la dosificación del principio activo, la proporción de undecanoato de testosterona, la selección del éster o de longitud de la cadena en la posición C-17 de la fracción de andrógeno, el nivel de fitoesteroles y/o ésteres de fitoesterol, la longitud de la cadena de ácido graso y el nivel de insaturación de los lípidos, el nivel de tensioactivos y el nivel de polímero de liberación sostenida.

30 El presente inventor ha demostrado que, mediante la administración de undecanoato de testosterona y fitoesterol y/o ésteres de fitoesterol, es posible aumentar la absorción linfática del undecanoato de testosterona y modular los niveles de T y DHT (FIG. 10). Al seleccionar el éster de testosterona, la elección se puede realizar específicamente a partir de tres grupos: 1) ésteres de longitud de cadena más corta (por ejemplo, acetato o propionato de testosterona); 2) ésteres de longitud de cadena media (por ejemplo, enantato, cipionato o ciclohexanocarboxilato de testosterona); y 3) ésteres de longitud de cadena mayor (por ejemplo, undecanoato, buclato o palmitato de testosterona).

35 En otra realización, el proceso para preparar la composición que incluye la formulación en un sistema de administración que contiene un lípido comprende fundir el lípido, los fitoesteroles y/o los ésteres de fitoesterol, y mezclar con el tensioactivo. Las partículas secas de la sustancia activa se mezclan con la mezcla de lípido/fitoesterol fundido para formar una suspensión que presente propiedades de flujo pseudoplásticas y/o tixotrópicas, y se vierten o moldean para proporcionar formas farmacéuticas sólidas (FIG. 1).

40 Las partículas secas, que incluyen el undecanoato de testosterona, la carga, y los aromas y aditivos opcionales, se mezclan previamente, y normalmente tienen un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros. Las partículas previamente mezcladas se añaden gradualmente a la base lipídica calentada que contiene fitoesteroles y/o ésteres de fitoesterol hasta que se obtiene una suspensión con alto contenido de sólidos, normalmente, en el intervalo del aproximadamente 50 % al aproximadamente 80 % de partículas y del aproximadamente 50 % al aproximadamente 20 % de lípido.

45 La adición lenta de las partículas secas es fundamental en la producción del dispositivo, para garantizar que las partículas estén suspendidas en su estado micronizado y no como agrupaciones aglomeradas. Por otra parte, la adición rápida puede hacer que el proceso de mezcla falle, ya que la suspensión fundida no tendrá las propiedades de flujo deseadas, sino que será una masa oleosa granular (un signo de fallo del producto). La etapa de mezcla se realiza en un dispositivo de mezcla calentado que asegura una mezcla completa de todos los materiales con un mínimo de cizalla, tal como un mezclador planetario o un mezclador de superficie de raspado. Una vez formada la suspensión, se vierte el producto en moldes y se deja enfriar. Luego se realiza el desmoldeo y el envasado. Como alternativa, la suspensión puede ser súper-enfriada y laminada en un formato semiblando. La hoja se procesa a través de rollos de conformación que contienen un diseño o una configuración que realza y da forma a la forma final.

50 Las formulaciones y composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en métodos de tratamiento de sujetos que necesitan dicho tratamiento. Por ejemplo, las formulaciones que contienen undecanoato de testosterona y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse a pacientes que se beneficiarían de la terapia de reemplazo de testosterona. Los pacientes que padecen cualquier afección, enfermedad o trastorno que pueda tratarse eficazmente con testosterona pueden beneficiarse de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones que contienen undecanoato de testosterona descritas en el presente

65

documento. En particular, sin embargo, las composiciones que contienen undecanoato de testosterona son eficaces en el tratamiento de personas con deficiencia de andrógenos (por ejemplo, mujeres postmenopáusicas, mujeres menopáusicas, mujeres con disfunción sexual, varones andropáusicos, varones hipogonadales, varones con disfunción eréctil y similares).

Para caracterizar la absorción y biodisponibilidad de las formulaciones de la presente invención, se pueden usar modelos animales. Como se ha señalado anteriormente, Shackelford *et al* estudiaron la exposición a la testosterona en perros a quienes se administró undecanoato de testosterona (Shackelford *et al.*, *J. Pharmacol. And Exptl. Therap.*, 2003, vol. 306, n.º 3, pág. 925-933) y demostraron que el UT se absorbe casi exclusivamente a través de los vasos linfáticos intestinales que pasan por el hígado. Los modelos caninos son generalmente aceptados en la técnica como predictivos de la eficacia humana con respecto a la administración oral de testosterona y sus ésteres.

Las formulaciones de la presente invención se ensayaron en modelos caninos, como se describe en los Ejemplos 4 y 5 a continuación, lo que demuestra una mejor absorción del UT cuando se administra junto con fitoesteroles, en comparación con el UT administrado a partir de una composición de formulación de referencia similar a la de Andriol® Testocaps® (Tablas 23 y 24).

El inventor ha encontrado que los fitoesteroles han mejorado inesperadamente la solubilidad de la testosterona y/o de los ésteres de testosterona en un intervalo de formulaciones basadas en lípidos desde un componente solubilizante de lípidos sencillo hasta solubilizante de lípidos complejo 3-5 y formulaciones SEDDS y/o SMEDDS de tensioactivo del aproximadamente 1 % al aproximadamente 40 % (Tablas 1-20). Las formulaciones se han dividido en varias clases I a VII según la complejidad de la formulación. Estos comprimidos también proporcionan las composiciones de formulaciones representativas de la invención junto con el método para fabricarlas. La solubilidad del undecanoato de testosterona en ácidos grasos seleccionados, triglicéridos, mono- o di-glicéridos, tensioactivos, emulsionantes, antioxidantes y codisolventes se midió para seleccionar los excipientes para preparar ejemplos representativos de formulaciones para cada clase (Tabla 1). La formulación clínica también se preparó con diferentes esteroides: fitoesteroles, colesterol, beta-sitosterol, sitoestanol (Tabla 19). Se descubrió inesperadamente que la testosterona y el undecanoato de testosterona aumentan la solubilidad de los demás cuando están saturados con fitoesteroles (Tablas 16-18).

Las pautas posológicas y las dosis diarias de testosterona pueden variar, ya que participan varios factores, Incluyendo la edad y el estado general del paciente.

El undecanoato de testosterona, cuando se administra en el presente documento, puede proporcionar propiedades mejoradas de liberación sostenida con una mejora del 10-300 % frente a la mostrada en la técnica usando testosterona micronizada/nanomolida sola o undecanoato de testosterona en una formulación comercial (Andriol® Testocaps®). En el sistema de administración, la testosterona y los ésteres de testosterona pueden administrarse como un sólido (cápsula o comprimido), solución líquida de lípidos o suspensión líquida de lípidos.

Los niveles de DHT en varones eugonadales normalmente son aproximadamente 1/10 de los de testosterona (es decir, aproximadamente 30-110 ng/dl). Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen, entre otras, aquellas en las que la liberación del fármaco está modulada por la retención gástrica, la mucoadhesión, el tiempo, el pH, las enzimas o la presión. En este contexto, las propiedades mejoradas de liberación modificada son el ajuste de la liberación para reducirse al mínimo la cantidad de DHT en relación con la testosterona. La testosterona interactúa con los receptores de andrógenos receptivos bien directamente o tras su conversión a DHT a través de la acción de la 5-alfa-reductasa. DHT es un andrógeno más potente que la testosterona, y algunos científicos creen que los niveles elevados de DHT aumentan el riesgo de hiperplasia benigna de próstata (HPB) y de cáncer de próstata. Los niveles elevados de DHT son un problema notable con la administración oral o transdérmica de testosterona y/o ésteres de testosterona.

En una realización, la invención proporciona una composición oral para su uso en un método para mantener o controlar los niveles fisiológicos de DHT en un sujeto que necesita un reemplazo de testosterona de modo que los niveles fisiológicos de DHT sean normales o casi normales, y los niveles suprafisiológicos de DHT se eviten mediante dicho control o mantenimiento. En una realización particular, el método para mantener o controlar los niveles fisiológicos de DHT en un sujeto que necesita un reemplazo de testosterona comprende la administración de 1) undecanoato de testosterona, 2) un fitoesterol o un éster del mismo; 3) un agente solubilizante sin esteroles eficaz para la solubilización del UT; y 4) un agente para mejorar la absorción biológica y/o la estabilidad metabólica del UT. En una realización preferida adicional, el método da lugar a testosterona total en suero en el sujeto en el intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 1.100 ng/dl y DHT total en suero en el sujeto en el intervalo de aproximadamente 30 a 300 ng/dl, en el que el sujeto es un varón. En una realización adicional preferida, la realización adicional del método da lugar a testosterona total en suero en el sujeto en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 110 ng/dl, en el que el sujeto es una mujer.

El undecanoato de testosterona, cuando se administra, puede proporcionar testosterona total en suero en el intervalo deseado durante un período de ocho (8) a doce (12) o más horas. En una realización, la testosterona total en suero se mantiene en el intervalo deseado hasta aproximadamente 24 horas.

Preferentemente, el esteroles y/o los ésteres de esteroles, los ácidos grasos esenciales, los aceites de ácidos grasos esenciales y los ésteres de ácidos grasos esenciales y el agente terapéutico ejercen un efecto terapéutico aditivo o sinérgico, o los esteroides median los efectos secundarios negativos del agente terapéutico.

5 Las formulaciones y composiciones farmacéuticas de la invención son además útiles en métodos de tratamiento de deficiencias hormonales adicionales y efectos asociados.

10 Las ventajas y características de la invención se ilustran adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de ningún modo del alcance de la invención, sino más bien como ilustrativos de varias realizaciones de la invención en aplicaciones específicas de la misma.

Ejemplo 1

15 **EVALUACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DEL UT CON Y SIN ESTEROLES EN FORMULACIONES DE COMPLEJIDAD VARIABLE**

20 Se determinó la solubilidad del UT en varios solubilizantes usando técnicas convencionales, tales como la adición en incrementos de UT hasta que el solubilizante ya no pudiera solubilizar más material. La siguiente Tabla 1 enumera las solubilidades medidas de forma experimental del undecanoato de testosterona (UT) en varios excipientes de interés. Luego se prepararon las siguientes Formulaciones 1-50, comenzando con un componente sencillo hasta los componentes complejos 4-6 (clases I a VII) que representan diferentes categorías de solubilizantes. La solubilidad de UT y/o T se mejoró con los esteroides (fitoesteroides, colesterol, sitoestanol y beta-sitosterol) en 1-40 %. El grado de mejora se rige por las propiedades de los solubilizantes, emulsionantes y tensioactivos seleccionados para formar la formulación.

25 Las formulaciones enumeradas en las Tablas 1 a 20 se prepararon combinando los excipientes, excepto los fitoesteroides, en las proporciones dadas. Luego se completó la formulación saturando con fitoesteroides y la adición del agente activo hasta el nivel deseado.

30 **Tabla 1: Solubilidad del undecanoato de testosterona (UT) en varios solubilizantes**

Vehículo	Solubilidad del UT (mg/g) a 37 °C
Ácido oleico	405
Ácido linoleico	391
ácido linolénico	162
Ácido ricinoleico	244
Ácido caprílico	595
Incromega E7010 (omega-3)	247
Incromega TG7010 SR (omega-3 de alta pureza)	225
Etilésteres de Omega-3 con antioxidante (AMRI)	261
Etilésteres de Omega-3 sin antioxidante (AMRI)	360
Crodamol IPM (miristato de isopropilo)	295
Crodamol IPP (palmitato de isopropilo)	215
Crodamol EO (oleato de etilo)	221
Linoleato de etilo	230
Aceite de girasol	105
Aceite de cártamo	124
Aceite de sésamo	138
Aceite de ricino	218
Aceite de colza	167
Aceite de maíz	243
Maisine 35-1	93
Aceite de linaza	179
Aceite de oliva	161
Gliceril-trioleato (Capmul GTO)	154
Aceite de semilla de colza	123
Aceite de soja	113
Acconon CO-7	59

ES 2 710 149 T3

Vehículo	Solubilidad del UT (mg/g) a 37 °C
Miglyol 812	>100*
Capmul MCM	>100*
Capmul PG-8	>100*
Monolaurato de propilenglicol	>200*
Mono- y dicaprilato/caprato de glicerilo (Imwitor 742)	356
Monooleato de glicerilo o GMO (Peceol (Gattefosse))	323
Ricinoleato de glicerilo (Softigen 701)	261
Monocaprilato de propilenglicol (Capryol 90, Gattefosse)	486
Labrasol	43*
Labrafil M 1944 CS	242
Labrafil M 2125 CS	257
Poligliceril-3-dioleato (Plurol oleique CC497)	193
Poligliceril-3-diisoestearato (Plurol diisosterique)	173
Poligliceril-6-dioleato (Caprol MPGO, Abitec)	184
Span 80	289
Polisorbato 85	125
Cremophor RH40	88*
Polisorbato 80 (Tween 80)	39*
N-metil-pirrolidona	>500
Transcutol HP	180
di-alfa-tocoferol	527
Phosal 50 PG (lecitina al -50 % en PG, monoglicéridos de girasol y palmitato de ascorbilo)	138
* Solubilidad determinada a 25 °C.	

Tabla 2:

Clase I: UT + Fitoesteroles		
Formulación n.º	% de UT	% de fitoesteroles
1	5	95
2	10	90
3	20	80
4	30	70
5	40	60
6	50	50
7	60	40
8	70	30
9	80	20
10	90	10
11	95	5

Tabla 3:

Clase II: UT + 1 solubilizante lipídico + Fitoesteroles		
Formulación n.º	% de Composición (p/p)	
		12
Etilésteres de Ω -3 con antioxidante	100	
Ácido oleico		100
Solubilidad de UT mg/gm	246	385
Solubilidad de UT mg/gm saturada con fitoesteroles	290	418
Porcentaje de cambio en la solubilidad	17,9 %	8,6

Tabla 4: Basado en mono/diglicéridos o polioxilglicéridos

	% de composición (p/p)	
Formulación n.º	14	15
GMO (Peceol)	100	-
Labrafil M 1944 CS	-	100
Solubilidad de UT mg/gm	257	242
Solubilidad de UT mg/gm saturada con fitoesteroles	317	275
Porcentaje de cambio en la solubilidad	23,3	13,6

Tabla 5

<u>Clase III: UT + 1 solubilizante lipídico + Tensioactivo + Fitoesteroles</u> <u>Basado en triglicéridos o ácidos grasos</u>			
	% de Composición (p/p)		
Formulación n.º	16	17	18
Aceite de maíz	65		
Ácido oleico		65	
Ácido caprílico			65
Cremophor RH40	11,67	11,67	11,67
Tween 80	23,33	23,33	23,33
Solubilidad de UT mg/gm	218	254	407
Solubilidad de UT mg/gm con fitoesteroles	237	354	469
Porcentaje de cambio en la solubilidad	8,7 %	39,4 %	15,2 %

Tabla 6

<u>Basado en mono/diglicéridos</u>		
	% de composición (p/p)	
Formulación n.º	19	20
GMO (Peceol)	65	
Capryol 90		65
Cremophor RH40	11,67	11,67
Tween 80	23,33	23,33
Solubilidad de UT mg/gm	221	272
UT con fitoesteroles	233	352
Porcentaje de cambio en la solubilidad	5,4 %	29,4 %

Tabla 7

<u>Basado en polioxilglicéridos</u>	
	% de composición (p/p)
Formulación n.º	21
Labrafil M 2125 CS	65
Cremophor RH40	11,67
Tween 80	23,33
Solubilidad de UT mg/gm	191
Solubilidad de UT mg/gm con fitoesteroles	252
Porcentaje de cambio en la solubilidad	31,9 %

Tabla 8

<u>Clase IV: UT + 2 solubilizantes lipídicos + Tensioactivo + Fitoesteroles</u> <u>Basado en ácidos grasos</u>				
Tabla 1	% de composición (p/p)			
Formulación n.º	22	23	24	25
Ácido oleico	39,85	47,86		

ES 2 710 149 T3

Clase IV: UT + 2 solubilizantes lipídicos + Tensioactivo + Fitoesteroles				
Basado en ácidos grasos				
Ácido caprílico			29,07	38,20
GMO (Peceol)	25,15		35,93	
Capryol 90		17,14		26,80
Cremophor RH40	11,67	11,67	11,67	11,67
Tween 80	23,33	23,33	23,33	23,33
Solubilidad de UT mg/gm	245	264	252	328
Solubilidad de UT mg/gm cuando se satura con fitoesteroles	258	331	309	390
Porcentaje de cambio en la solubilidad	5,3	25,4	22,6	18,9

Tabla 9

Clase IV: UT + 2 solubilizantes lipídicos + Tensioactivo b + Fitoesteroles		
Basado en triglicéridos		
	% de composición (p/p)	
Formulación n.º	26	27
Aceite de ricino	40	
Aceite de maíz		40
Labrafil M 2125 CS	25	25
Cremophor RH40	11,67	11,67
Tween 80	23,33	23,33
Solubilidad de UT mg/gm	143	144
Solubilidad de UT mg/gm con fitoesteroles	195	162
Porcentaje de cambio en la solubilidad	36,4	12,5

Tabla 10

Clase V: UT + 3 solubilizantes lipídicos + Tensioactivo (1 Cremophor RH40: 2 Tween 80) + Lecitina + HPMC + Fitoesteroles		
	% de composición (p/p)	
Formulación n.º	28	29
Ácido oleico	30,05	30,05
GMO (Peceol)	18,97	18,97
Labrafil M 2125 CS	14,71	14,71
Cremophor RH40	11,44	
Tween 80	22,87	34,31
Lecitina	0,98	0,98
HPMC	0,98	0,98
Solubilidad de UT mg/gm	263	240
Solubilidad de UT mg/gm cuando se satura con fitoesteroles	277	293
Porcentaje de cambio en la solubilidad	5,3	22,1

Tabla 11

	% de composición (p/p)		
Formulación n.º	30	31	32
Ácido oleico	30,05	30,05	30,05
Capryol 90	18,97	18,97	18,97
Labrafil M 2125 CS	14,71	14,71	14,71
Cremophor RH40	11,44	34,31	
Tween 80	22,87		34,31
Lecitina	0,98	0,98	0,98

ES 2 710 149 T3

	% de composición (p/p)		
Formulación n.º	30	31	32
HPMC	0,98	0,98	0,98
Solubilidad de UT mg/gm	238	231	240
Solubilidad de UT mg/gm saturada con fitoesteroles	277	277	282
Porcentaje de cambio en la solubilidad	16,4	19,9	17,5

Tabla 12

	% de composición (p/p)	
Formulación n.º	33	34
Ácido caprílico	30,05	30,05
GMO (Peceol)	18,97	18,97
Labrafil M 2125 CS	14,71	14,71
Cremophor RH40	11,44	34,31
Tween 80	22,87	
Lecitina	0,98	0,98
HPMC	0,98	0,98
Solubilidad de UT mg/gm	328	320
Solubilidad de UT mg/gm saturada con fitoesteroles	354	351
Porcentaje de cambio en la solubilidad	7,9	9,7

Tabla 13

	% de composición (p/p)	
Formulación n.º	35	36
Ácido caprílico	30,05	30,05
Capryol 90	18,97	18,97
Labrafil M 2125 CS	14,71	14,71
Cremophor RH40	11,44	
Tween 80	22,87	34,31
Lecitina	0,98	0,98
HPMC	0,98	0,98
Solubilidad de UT mg/gm	301	317
Solubilidad de UT mg/gm saturada con fitoesteroles	319	340
Porcentaje de cambio en la solubilidad	6,0	7,3

Tabla 14

	% de composición (p/p)		
Formulación n.º	37	38	39
Ácido oleico	45,75	45,75	45,75
GMO (Peceol)	28,88	28,88	28,88
Labrafil M 2125 CS	22,39	22,39	22,39
Cremophor RH40			0,33
Tween 80		1	0,67
Lecitina	0,99	0,99	0,99
HPMC	0,99	0,99	0,99
Solubilidad de UT mg/gm	384	368	366
Solubilidad de UT mg/gm saturada con fitoesteroles	393	410	410
Porcentaje de cambio en la solubilidad	2,3	11,4	12,0

Tabla 15

Formulación n.º	% de composición (p/p)	
	40	41
Aceite de ricino	30,00	
Miglyol		30,00
Laurilglicol	20,00	20,00
Labrafil M 1944 CS	15,00	15,00
Cremophor RH40	35,00	35,00
Solubilidad de UT mg/gm	115	123
Solubilidad de UT mg/gm saturada con fitoesteros	143	127
Porcentaje de cambio en la solubilidad	24 %	3,3 %

Clase VI: Formulaciones de T y UT con y sin saturación con fitoesteros

5 Las Formulaciones 42-45 se prepararon primero sin fitoesteros y luego se saturaron con fitoesteros. En primer lugar, la T añadida se usó para estimar la cantidad de sólido requerido para producir la saturación. Estas muestras se usaron para determinar la solubilidad de T en los vehículos. Tan pronto como se conoció la carga de T (por ejemplo, 1 día), se prepararon los mismos vehículos con T y UT por encima de la saturación.

10

Tabla 16

Formulación n.º	Composición (% en p/p)	
	42	43
Aceite de ricino	29,30	-
Lauroglicol	18,73	-
Labrafil M 1944 CS	13,95	13,83
Cremophor RH40	34,08	11,64
OA	-	29,80
GMO (Peceol)	-	17,99
Tween 80	-	22,80
Lecitina	0,95	0,95
HPMC	0,95	0,95
Vit E	1,99	1,99
BHA	0,05	0,05
Solubilidad de T sola mg/gm	40	38
Solubilidad de T sola mg/gm cuando se satura con fitoesteros	43	41
Porcentaje de cambio en la solubilidad	7,5	7,9
Solubilidad de T mg/gm en presencia de UT con saturación	46	48
Solubilidad de T mg/gm en presencia de UT cuando se satura con fitoesteros	47	51
Porcentaje de cambio en la solubilidad	2,2	6,3
Solubilidad de UT mg/gm en presencia de T con saturación	183	204
Solubilidad de UT mg/gm en	205	218
	Composición (% en p/p)	Composición (% en p/p)
Formulación n.º	42	43
presencia de T saturada y cuando se satura con fitoesteros		
Porcentaje de cambio en la solubilidad	12,0	6,9

Tabla 17

Formulación n.º	44
Ingrediente	Composición (% en p/p)
Ácido oleico	100

ES 2 710 149 T3

Formulación n.º	44
Solubilidad de T mg/gm	35
Solubilidad de T mg/gm cuando se satura con fitoesteroles	54
Solubilidad de T mg/gm en presencia de UT con saturación	52
Solubilidad de T mg/gm en presencia de UT cuando se satura con fitoesteroles	58
Porcentaje de cambio en la solubilidad	11,5 %
Solubilidad de UT mg/gm en presencia de T con saturación	425
Solubilidad de UT mg/gm en presencia de T saturada y cuando se satura con fitoesteroles	431
Porcentaje de cambio en la solubilidad	1,4 %

Tabla 18

Formulación n.º	45
Ingredientes	Composición (% en p/p)
Ácido oleico	45,75
GMO (Peceol)	28,88
Labrafil M 2125 CS	22,39
Tween 80	1
Lecitina	0,99
HPMC	0,99
Solubilidad de T mg/gm	51
Solubilidad de T mg/gm cuando se satura con fitoesteroles	54
Solubilidad de T mg/gm en presencia de UT con saturación	51
Solubilidad de T mg/gm en presencia de UT cuando se satura con fitoesteroles	55
Porcentaje de cambio en la solubilidad	7,8
Solubilidad de UT mg/gm en presencia de T con saturación	358
Solubilidad de UT mg/gm en presencia de T saturada y cuando se satura con fitoesteroles	375
Porcentaje de cambio en la solubilidad	4,7

Tabla 19

Clase VII: Solubilidad de UT en formulación a base de ácido oleico con colesterol. Estigmastanol (β -sitoestanol) y β -sitoesterol					
Formulación n.º	Composición (% en p/p)				
	46	47	48	49	50
Ingredientes	OA	OA	OA-Col	OA-Estig	OA- β -sitoesterol
OA	29,80	29,80	29,80	29,80	29,80
GMO (Peceol)	17,99	17,99	17,99	17,99	17,99
Labrafil M 1944 CS	13,83	13,83	13,83	13,83	13,83
Cremophor RH40	11,64	11,64	11,64	11,64	11,64
Tween 80	22,80	22,80	22,80	22,80	22,80
Esterol	No esteroides	Sat. con fitoesterol	Sat. con colesterol	Sat. con estigmastanol	Sat. con β -sitoesterol
Lecitina	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
HPMC	0,95	0,95	0,95	0,95	0,95
Vit E	1,99	1,99	1,99	1,99	1,99
BHA	0,95	0,05	0,05	0,05	0,05
Solubilidad del UT, mg/gm	152	155	162	160	179
Porcentaje de cambio en la solubilidad en comparación con la columna de "sin esteroides"	-	2,0	6,6	5,3	17,8

Tabla 20

Formulaciones de estudios clínicos y con animales			
MATERIAS PRIMAS	% de Formulación unitaria		
Formulación n.º	51 (clínico) 52 (animal)*	53 (clínico) 54 (animal)*	55 (clínico)
Undecanoato de testosterona	11,54	11,54	11,54
Aceite de ricino	25,40		
Ácido oleico		25,93	25,93
Lipoide E PC S (Lecitina de huevo)	0,85	0,85	0,85
Cremophor RH40	29,63	9,88	9,87
Polisorbato-80		19,74	19,73
Labrafil M 1944 CS	12,70	11,69	5,17
Lauroglicol 90	16,93		
Monooleato de glicerilo de tipo 40		15,37	8,85
Precirol®			13,26
Fitoesteroles como CardioAid XF	2,12	2,11	2,12
Hypromellose 2910 (HPMC)	0,85	0,85	0,85
dl- α -Tocoferol		2,00	1,77
MATERIAS PRIMAS	% de Formulación unitaria		
Hidroxianisol butilado (BHA)	0,05	0,05	0,05

* Las formulaciones usadas para estudios con animales no contienen dl- α -Tocoferol ni BHA.

5 Para aquellas formulaciones en las que el nivel de fitoesteroles se logró por saturación, el nivel de fitoesteroles es del aproximadamente 2 % al aproximadamente 20 %. El nivel de solubilizantes varía del aproximadamente 10 % al aproximadamente 90 %. El nivel de tensioactivos varía del aproximadamente 1 % al aproximadamente 35 %.

10 Este ejemplo muestra que las formulaciones que contienen UT y/o T pueden prepararse a partir de las composiciones de la Tabla 1-20 para contener el principio activo a cualquier concentración hasta la solubilidad mostrada. Además, la formulación puede modificarse adicionalmente mediante la adición de testosterona y/o éster de testosterona más allá de la solubilidad mostrada, al tiempo que conserva una disolución útil y otras propiedades farmacéuticas. La FIG. 4 del Ejemplo 3 ilustra esta modulación de las propiedades.

Ejemplo 2

15 PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UNDECANOATO DE TESTOSTERONA

Se prepararon composiciones que comprendían T, UT y fitoesterol pesando los componentes en la cantidad descrita, colocando los componentes en un recipiente apropiado, mezclando los componentes de una manera apropiada y, cuando fue necesario, calentando para facilitar la solubilización de la T, del UT y de los fitoesteroles en la formulación. Las formulaciones se pueden preparar añadiendo los componentes en cualquier orden. Por ejemplo, se pueden añadir T, UT y fitoesteroles a un componente individual o en mezclas de dos o más componentes. La composición se puede preparar a temperatura ambiente o calentarse suavemente hasta 40-60 °C. La composición también se puede preparar fundiendo UT o fitoesterol y/o ésteres de fitoesterol a una temperatura superior al punto de fusión, es decir, 64-66 °C., seguido de la mezcla con otros componentes. Se pueden usar técnicas de mezcla tradicionales, entre las que se incluyen, por ejemplo, agitación mecánica, agitación y sonicación de los componentes. Las formulaciones clínicas 51, 53 y 55 se prepararon usando equipos semiautomáticos. En la Figura 1, se muestra un diagrama de flujo de un proceso de fabricación a pequeña escala para la preparación de productos farmacéuticos adecuados para un uso clínico. Este proceso es adecuado para la fabricación a pequeña escala de cápsulas de HPMC, y es una cuestión simple adaptar el proceso a las cápsulas de gelatina reemplazando la solución de bandas de HPMC por una solución de bandas de gelatina. También se dispone de otros medios de sellado de cápsulas, tales como el sistema LEMS™ usado con LiCaps™. Las formulaciones que contenían solo UT y fitoesteroles se prepararon fundiendo la mezcla y enfriando hasta la temperatura ambiente. El sólido se trituró, obteniéndose un polvo que se usó para rellenar cápsulas de gelatina o HPMC.

35 Las formulaciones que son líquidas a temperatura ambiente se pueden convertir en polvo suelto o en un sólido céreo mediante la adición de vehículos o pulverizando la formulación sobre un vehículo inerte. Más adelante, en la Tabla 21, se proporciona un ejemplo de preparación de un polvo sólido. La formulación líquida se preparó calentando UT, fitoesteroles en exceso y todos los demás excipientes a 70 °C durante un día y enfriando hasta la temperatura

ambiente. Se añadió celulosa microcristalina para absorber la formulación y producir un sólido que se trituró, obteniéndose un polvo, que se usó para rellenar una cápsula de HPMC. El perfil de disolución de la formulación se muestra en la FIG. 3.

5 Los perfiles de disolución de formulaciones seleccionadas preparadas de la manera anterior y escogidas de la Tabla 2-21 se muestran en las FIG. 2 y 3.

10 En la FIG. 2, se proporcionan perfiles de disolución para todas las formulaciones de UT 51, 53 y 55 (Tabla 20); Formulación 9 (Tabla 2) y Cápsulas 2 y 4 del Ejemplo 1 del documento US2010/0173882. Los datos se obtuvieron en un medio de disolución que tenía un 2 % de TritonX-100 como agente tensioactivo en el aparato USP 2 de acuerdo con la presente invención.

15 En la FIG. 3, se proporcionan perfiles de disolución para todas las Formulaciones 17 de UT (Tabla 5), 28 (Tabla 10), 39 (Tabla 14), 56, 57 (Tabla 27) y 58 (Tabla 21). Los datos se obtuvieron en un medio de disolución que tenía un 2 % de TritonX-100 como agente tensioactivo en el aparato USP 2 de acuerdo con la presente invención.

Tabla 21

Formulación n.º	58
Ingrediente	Composición (% en p/p)
UT	120 mg/gm
OA	30,05
GMO	18,97
Labrafil M 1944 CS	14,71
Cremophor RH40	11,44
Tween 80	22,87
Fitoesterol	Con saturación
Lecitina	0,98
HPMC	0,98
Celulosa microcristalina	Se añadieron 40 partes de celulosa microcristalina a 60 partes de la formulación anterior.

Ejemplo 3

20 PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UNDECANOATO DE TESTOSTERONA Y FITOESTEROLES

25 El porcentaje de fitoesterol en las formulaciones saturadas con fitoesterol varía del 2 % al 20 %. En la Tabla 22, se describen tres formulaciones que contienen entre el 5,8 % y el 44,6 % de fitoesteroles. La FIG. 4 describe los perfiles de disolución de estas tres formulaciones. La disolución se midió en 900 ml de tampón fosfato 25 mM a pH 7,0 que contenía SLS al 0,1 %, obtenido a 200 rpm usando el aparato USP 2. La Formulación 59 ilustra la disolución de una formulación con las propiedades de permanecer un líquido a temperatura ambiente, mientras que la Formulación 60 es una formulación adecuada que es sólida a temperatura ambiente. Los fitoesteroles en exceso de la cantidad soluble a 70 °C se pueden añadir a la composición para modular la velocidad de liberación, como lo ilustra el perfil de disolución de la Formulación 61 en la FIG. 4. La Formulación 61 tiene además la propiedad deseable de ser un material suficientemente duro que puede reducirse a un polvo, que se puede rellenar en una cápsula mediante los medios habituales. Como puede observarse en la FIG. 4, los fitoesteroles se comportan como agentes de liberación retardada debido a su alto log P (-12) y a sus propiedades hidrófobas.

35 Las formulaciones de la Tabla 22 varían en la composición de fitoesterol del aproximadamente 6 % al 45 % en peso. Las mismas formulaciones varían en la composición de UT del aproximadamente 20 % al aproximadamente 72 % en peso.

40 Tabla 22. Composiciones de las formulaciones con fitoesteroles

Componente	Porcentaje de composición		
	Formulación 59	Formulación 60	Formulación 61
UT	20,3 %	71,7 %	42,2 %
Ácido oleico	18,5 %	6,7 %	4,0 %
GMO	11,1 %	4,0 %	2,4 %
Labrafil M 1944 CS	8,4 %	3,1 %	1,8 %

Componente	Porcentaje de composición		
	Formulación 59	Formulación 60	Formulación 61
Cremophor RH40	7,1 %	2,6 %	1,5 %
Tween 80	14,1 %	5,1 %	3,0 %
Fitoesteroles	18,2 %	5,8 %	44,6 %
Lisolecitina	0,6 %	0,2 %	0,1 %
HPMC	0,6 %	0,2 %	0,1 %
Vitamina E	1,3 %	0,5 %	0,3 %

Ejemplo 4

DOSIFICACIÓN IN VIVO Y PERFIL FARMACOCINÉTICO DE UNDECANOATO DE TESTOSTERONA EN LAS FORMULACIONES DE LÍPIDOS

Se realizó un ensayo de formulaciones de lípidos que contenían UT para aumentar la absorción de acuerdo con los métodos de Shackelford *et al.*, *J. Pharmacol. And Exptl. Therap.*, 2003, vol. 306, n.º 3, pág. 925-933.

Se administraron las formulaciones de ensayo a cuatro perros Beagle (peso corporal de 8-10 kg) con comida. Las dosis se administraron como formulaciones que consistían en dos o tres cápsulas. Había seis formulaciones diferentes en este estudio, y se identificaron mediante las letras A a F.

El tratamiento A era una formulación de referencia de undecanoato de testosterona (40 mg de UT en un vehículo de aceite de ricino:lauroglicol 60:40, que es la formulación del producto comercial Andriol Testocap®). Los tratamientos B a F contenían UT en base de aceite de ricino (Formulación 52 de la Tabla 20), y se describen en la Tabla 23. Todos los tratamientos, incluyendo la formulación de referencia, contenían una dosis de 80 mg por perro de UT, y un tratamiento también contenía 100 mg de testosterona (T).

Se recogieron muestras de sangre venosa completa de aproximadamente 2,0 ml de una vena periférica de todos los animales para la determinación de las concentraciones en suero del artículo de referencia o del artículo de ensayo. Las muestras se recogieron en los siguientes puntos de tiempo diana a cada dosis: Antes de la dosis, 0,25; 0,5; 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la administración.

Los gráficos de los resultados de los análisis de concentración en suero para UT y T se proporcionan en la FIG. 5. Se puede ver en la FIG. 5 que se observó una absorción significativa de UT con la Formulación C (UT + aceite de ricino + fitoesteroles solubilizados + fitoesteroles sólidos), Formulación B (UT + aceite de ricino + fitoesteroles solubilizados) y Formulación D (UT + aceite de ricino + fitoesteroles solubilizados + ésteres de fitoesteroles), en comparación con la Formulación de referencia A, que carece de fitoesteroles.

Los resultados del área bajo la curva (ABC) de UT y T, y la biodisponibilidad relativa fueron los siguientes:

Tabla 23 Parámetros farmacocinéticos de un estudio de las formulaciones en perros Beagle

Descripción del tratamiento	Exposición media al UT, ng*h/ml	Desviación típica	Biodisponibilidad relativa (UT)	Exposición media a la T, ng*/h/ml	Desviación típica	Biodisponibilidad relativa (T)
A 80 mg de UT en una formulación de aceite de ricino 60:40: Lauroglicol	1029,9	349,2	100 %	65,6	16	100 %
B 80 mg de UT como la Formulación 52	1437,8	454,9	140 %	83,9	21	128 %
C 80 mg de UT como la Formulación 52, administrados junto con 400 mg de fitoesteroles	2181,5	1124,0	212 %	99,7	20,7	152 %
B 80 mg de UT como la Formulación 52, administrados junto con 640 mg	1357,5	829,6	132 %	62,1	19,8	95 %

Descripción del tratamiento	Exposición media al UT, ng*h/ml	Desviación típica	Biodisponibilidad relativa (UT)	Exposición media a la T, ng/*h/ml	Desviación típica	Biodisponibilidad relativa (T)
de ésteres de fitoesterol						
E 80 mg de UT como la Formulación 52, 100 mg de testosterona, 640 mg de ésteres de fitoesterol	1297,5	214,1	126 %	143	48,1	218 %
F 80 mg de UT como la Formulación 52, 5 mg de finasterida	1700,0	867,8	165 %	76,4	13,4	116 %

Este ejemplo demuestra que las formulaciones de la presente invención aumentan la absorción de UT hasta el doble, en comparación con una formulación comercial. Las exposiciones a T resultantes también se aumentan.

5 Ejemplo 5

DOSIFICACIÓN *IN VIVO* Y PERFIL FARMACOCINÉTICO DE UNDECANOATO DE TESTOSTERONA EN LAS FORMULACIONES DE LÍPIDOS

10 Este estudio consistió en dos partes: Parte 1 y Parte 2. La Parte 1 del estudio examinó los efectos de los inhibidores metabólicos Dutasterida y Finasterida, y la Parte 2 examinó el efecto de 800 mg de fitoesteroles sobre T y DHT.

15 La Parte 1 consistía en dos grupos: un grupo de Dutasterida y un grupo de Finasterida. En el grupo de Dutasterida, se administraron a cuatro perros Beagle hembra 80 mg de undecanoato de testosterona (n.º 52) y 400 mg de fitoesterol en polvo durante tres días (Días 3 a 5), seguido de Dutasterida a 2,5 mg (una dosis de carga de un día; Día 6) y Dutasterida a 0,5 mg durante tres días más (Días 7-9). Luego, estos perros recibieron 80 mg de undecanoato de testosterona (n.º 52), 400 mg de fitoesterol en polvo y 0,5 mg de Dutasterida durante tres días (Días 10 a 12). La administración al grupo de Finasterida (cuatro perros Beagle hembra) fue idéntica a la del grupo de Dutasterida, excepto que se administró Finasterida a 5,0 mg en lugar de Dutasterida, y el estudio duró tres días más (Días 13-15),
20 durante los que solo se administraron 400 mg de fitoesterol los dos primeros días (Días 13, 14), y el Día 15 se administraron 80 mg de UT en la formulación de ácido oleico (n.º 54) más 400 mg de fitoesteroles. Todas las dosis de undecanoato de testosterona se administraron a animales en estado alimentado.

25 La Parte 2 consistió en un grupo, y cuatro perros Beagle hembra recibieron dosis de 80 mg de undecanoato de testosterona y 800 mg de fitoesterol en polvo durante un día. Todas las dosis de undecanoato de testosterona se administraron a animales en estado alimentado.

30 Se recogieron muestras de sangre venosa completa de aproximadamente 2,0 ml de una vena periférica de todos los animales para la determinación de las concentraciones en suero de T y DHT mediante LCMS. Las muestras se recogieron en los siguientes puntos de tiempo diana a cada dosis: Antes de la dosis, 0,25; 0,5; 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas después de la administración.

35 Los gráficos de los resultados de los análisis de concentración en suero para la testosterona se proporcionan en la FIG. 6. Se puede ver en la FIG. 6 que se observó una exposición sistémica significativa a la T con la formulación de ácido oleico (n.º 54) en relación con la formulación de aceite de ricino (n.º 52). Los niveles de DHT con la formulación de ácido oleico también fueron significativamente inferiores en relación con la formulación de aceite de ricino (n.º 52) como se muestra en la FIG. 10.

40 Los gráficos de los resultados de los análisis de concentración en suero para T y DHT para el grupo de Finasterida y el grupo de Dutasterida se proporcionan en las FIG. 7 y 8, respectivamente. Se puede ver en las FIG. 7 y 8 que los inhibidores de la 5-alfa-reductasa no tuvieron un efecto significativo en las exposiciones a T y DHT.

45 Los gráficos de los resultados de los análisis de concentración en suero para la testosterona para la Parte 2, que evalúan el efecto de 800 mg de fitoesterol frente a 400 mg en la Parte 1 usando la formulación de aceite de ricino (n.º 52) se proporcionan en la FIG. 9. Se puede ver en la FIG. 9 que no hubo diferencia en los niveles de T con niveles elevados de fitoesteroles.

Los gráficos de barras de las exposiciones medias a T y DHT (ng-h/ml) para los seis tratamientos de formulaciones de UT en perros Beagle en este estudio se dan en la FIG. 10. Todos los tratamientos se administraron junto con 400 mg de fitoesteroles, excepto el tratamiento L, que se administró junto con 800 mg de fitoesteroles. Las barras de error representan más y menos una desviación típica.

Se puede ver en la FIG. 10 que la formulación de ácido oleico proporciona el nivel más alto de T y el nivel más bajo de DHT de todos los tratamientos ensayados. La proporción de DHT/T para esta formulación se aproxima al valor normal de DHT/T de 0,17 a 0,26 (FIG. 11). Los datos numéricos para la exposición a UT y T y las biodisponibilidades relativas para este estudio se presentan en la siguiente Tabla 24.

10

Tabla 24 Parámetros farmacocinéticos de un estudio de las formulaciones en perros Beagle

Descripción del tratamiento	Exposición media al UT, ng*h/ml	Desviación típica	Biodisponibilidad relativa UT ²	Exposición media a la T, ng*h/ml	Desviación típica	Biodisponibilidad relativa (T) ²	Proporción de DHT/T
G e I: <u>Formulación 52</u> 80 mg de UT en una formulación de aceite de ricino, administrados junto con 400 mg de fitoesteroles	3110 ¹	947 ¹	302 %	123,6 ¹	16,4 ¹	188 %	0,49
<u>Formulación 54</u> 80 mg de UT en una formulación de ácido oleico, administrados junto con 400 mg de fitoesteroles	3030	474	294 %	210	18,4	320 %	0,26
H <u>Formulación 52</u> 80 mg de UT en una formulación de aceite de ricino administrada junto con 400 ng de fitoesteroles, administrados junto con 0,5 mg de dutasterida	2680	989	260 %	132	27,9	201 %	0,77
J: <u>Formulación 52</u> 80 mg de UT en una formulación de aceite de ricino, administrados junto con 400 mg de fitoesteroles, administrados junto con 5 mg de finasterida	1660	342	161 %	115	33,5	175 %	0,56
L: <u>Formulación 52</u> 80 mg de UT en una formulación de aceite de ricino,	2630	969	255 %	138	30,6	210 %	0,27

Descripción del tratamiento	Exposición media al UT, ng*h/ml	Desviación típica	Biodisponibilidad relativa UT ²	Exposición media a la T, ng*h/ml	Desviación típica	Biodisponibilidad relativa (T) ²	Proporción de DHT/T
administrados junto con 800 mg de fitoesteroles							
1 Los valores medios de la Formulación 52 administrada junto con 400 mg de fitoesteroles reflejan la media de dos grupos de 4 perros Beagle (Tratamientos G e I). 2 En referencia a las exposiciones a TU y T del Tratamiento A, Tabla 23.							

Este ejemplo demuestra que las formulaciones de la presente invención mejoran la absorción del UT en relación con la formulación de referencia (Tratamiento A de la Tabla 23) hasta el triple. Este ejemplo también demuestra que las exposiciones a T resultantes se aumentan hasta el triple en relación con la misma formulación de referencia. También se observa que las proporciones de DHT/f para el Tratamiento K y L se aproximan a los valores fisiológicos normales en seres humanos, en comparación con otras formulaciones.

Ejemplo 6

ESTUDIOS DE DISPERSIÓN DE LÍPIDOS

El ensayo de dispersión de lípidos se puede usar para seleccionar formulaciones que aumenten al máximo la cantidad de UT en la fase acuosa.

Se prepara una solución de tampón (100 ml). Cada ensayo requiere 36 ml con la siguiente composición: maleato de TRIS 50 mM/NaCl 150 mM/CaCl₂ 5 mM • 2H₂O/taurodesoxicolato de Na 5 mM/lecitina 1,25 mM.

TRIS, ácido maleico, NaCl y CaCl₂•2H₂O se disuelven juntos. El tampón se puede preparar hasta aproximadamente el 90 % del volumen final, con un ajuste del pH a 6,8 con NaOH o HCl. El taurodesoxicolato de Na se disuelve en la solución. El Lipoide E PC S debe retirarse del congelador y dejar que se descongele a temperatura ambiente en su bolsa con desecante antes de sacarlo de la bolsa. La lecitina se disuelve, lo que requiere agitación durante varias horas para que la solución se aclare. La solución se transfiere cuantitativamente a un matraz volumétrico y se diluye hasta un volumen con agua purificada. Se comprueba el pH final y se registra en el matraz. Una vez preparada la solución, se almacena en el refrigerador.

Tabla 25: Medios de dispersión

Componente	PM (g/mol)	Molaridad (M)	Peso (g) hasta preparar 100 ml	Peso (g) hasta preparar 500 ml
TRIS (base)	121,14	0,05	0,6057	3,0285
Ácido maleico	116,08	0,05	0,5804	2,902
NaCl	58,44	0,15	0,8766	4,383
CaCl ₂ •2H ₂ O	147,02	0,005	0,07351	0,36755
Taurodesoxicolato de Na (hidrato)	521,7	0,005	0,26085	1,30425
Lecitina (Lipoide E PC S)	775	0,00125	0,096875	0,484375

Experimento de dispersión

Procedimiento: a los 36 ml del tampón de dispersión, se añaden 02 ml de formulación (el ensayo inicial usará el vehículo en blanco) cuantitativamente. Cabe señalar que 0,2 ml por 40 ml es equivalente a aproximadamente 1 ml en 200 ml, por lo que es una cantidad importante desde el punto de vista biológico. Se toman muestras cada 15 minutos para evaluar la disolución durante 60 minutos; se analiza el UT.

Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 26. Las propiedades de dispersión mejoradas de la invención se hacen evidentes en el porcentaje de UT solubilizado. La formulación de aceite de ricino:lauroglicol es la misma composición que Andriol® Testocaps®.

Tabla 26: Resultados del ensayo de dispersión de 60 mg de UT en la Formulación 52 y aceite de ricino: lauroglicol 60:40

Formulación	Porcentaje de UT contenido en la fase dispersa
Aceite de ricino: lauroglicol 60:40	0 %
Formulación 52	84,5 %

Ejemplo 7

ESTABILIDAD DE COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UNDECANOATO DE TESTOSTERONA

Las siguientes formulaciones se almacenaron a 60 °C durante hasta 2 semanas. Se midieron los valores de yodo para las Formulaciones 56 y 57 a las 0, 1 y 2 semanas para evaluar la estabilidad de los excipientes insaturados en la formulación, en presencia y ausencia de fitoesteroles.

Tabla 27

Formulación n.º	56	57
Ingrediente	Composición (% en p/p)	
UT	120 mg/gm	120 mg/gm
OA	30,05	30,05
GMO	18,97	18,97
Labrafil M 1944 CS	14,71	14,71
Cremophor RH40	11,44	11,44
Tween 80	22,87	22,87
Fitoesterol	0	Saturado*
Lecitina	0,98	0,98
HPMC	0,98	0,98

*Los porcentajes de los componentes se toman antes de la saturación del vehículo con fitoesteroles a 70 °C.

El índice de yodo I_I es el número que expresa en gramos la cantidad de halógeno, calculada como yodo, que se puede fijar en las condiciones prescritas en 100 g de la sustancia. El ensayo del índice de yodo por USP <401> Grasas y aceites no volátiles (Método 1) se usa para determinar el índice de yodo. El método es el siguiente.

Procedimiento: Se introduce la cantidad prescrita de la sustancia que se va a examinar (mg) en un matraz de 250 ml dotado de un tapón de vidrio esmerilado y previamente secado o enjuagado con ácido acético glacial, y se disuelve en 15 ml de cloroformo, a menos que se indique lo contrario. Se añaden muy lentamente 25,0 ml de solución de bromuro de yodo. Se cierra el matraz y se mantiene a oscuras durante 30 minutos, a menos que se indique lo contrario, agitando con frecuencia. Se añaden 10 ml de una solución de 100 g/l de yoduro de potasio y 100 ml de agua. Se valora con tiosulfato de sodio 0,1 M, agitando vigorosamente hasta casi descargarse el color amarillo. Se añaden 5 ml de solución de almidón y se sigue con la titulación añadiendo gota a gota el tiosulfato de sodio 0,1 M hasta descargarse el color (n_1 ml de tiosulfato de sodio 0,1 M). Se lleva a cabo un ensayo en blanco en las mismas condiciones (n_2 ml de tiosulfato de sodio 0,1 M).

$$I_I = \frac{1,269 (n_2 - n_1)}{m}$$

Los valores de índice de yodo tras 1 y 2 semanas se dan en la Tabla 28. En la Tabla 28, se puede ver que los fitoesteroles reducen al mínimo la degradación de la oxidación de los dobles enlaces en las formulaciones basadas en lípidos. Este descubrimiento permite lograr una vida útil más larga para formulaciones basadas en lípidos que tienden a la oxidación.

Tabla 28: Resultados de estabilidad Ensayo de yodo

Formulación	Inicial	1 semana 60 °C	2 semanas 60 °C
56	59,48	42,89	41,86
57	59,20	57,24	53,26

Las formulaciones clínicas 51, 53 y 55, cuyas composiciones se enumeran en la Tabla 20, se almacenaron a 25 °C/HR del 60 % durante 4 semanas. El contenido de UT y de impurezas se midieron a las 0 y 4 semanas. Los resultados a las 0 y 4 semanas se dan en la Tabla 29.

Tabla 29: Resultados de la estabilidad

Formulación	Inicial (impresiones relacionadas)	4 semanas a 25 °C/HR del 60 % (impresiones relacionadas)
51	101,8 % (0,23)	99,6 % (0,50)
53	100,4 % (0,43)	98,7 % (1,11)

Formulación	Inicial (impresiones relacionadas)	4 semanas a 25 °C/HR del 60 % (impresiones relacionadas)
55	101,8 % (0,45)	98,5 % (0,92)

Los resultados de la Tabla 28 demuestran que los fitoesteroles mejoran la estabilidad de las formulaciones que contienen ácidos grasos insaturados o glicéridos. La Tabla 29 demuestra la estabilidad aceptable de las formulaciones clínicas 51, 53 y 55 (Tabla 20).

5

Ejemplo 8

DOSIFICACIÓN Y PREDICCIÓN *IN VIVO* DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS HUMANOS DE COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UNDECANOATO DE TESTOSTERONA

10

Las Formulaciones 51, 53 y 55 se seleccionaron para la evaluación del perfil farmacocinético en varones hipogonadales. Estas cápsulas se fabricaron de acuerdo con el Ejemplo 2, cada cápsula contenía 40 mg de UT. Usando los principios aceptados de la escala alométrica y la comparación directa de los resultados *in vivo* obtenidos con Andriol® Testocaps®, las exposiciones clínicas en seres humanos se predicen como en las Tablas 30 y 31. Se realizó un estudio aleatorio, de una sola dosis, abierto, de 5 períodos cruzados para evaluar la biodisponibilidad,

15

la seguridad y la tolerabilidad de cuatro tratamientos diferentes de undecanoato de testosterona frente a una formulación de referencia (Andriol® Testocaps®), que es la formulación comercializada actualmente de UT. Tres formulaciones de la investigación 51, 53 y 55 comprendían tres de los tratamientos; el cuarto tratamiento era una combinación de las dos (Formulaciones 53 y 55) de las formulaciones de la investigación. El estudio incluía varones hipogonadales que tenían niveles bajos de testosterona sistémica, pero que no presentaban síntomas clínicos en dichos niveles (es decir, los sujetos estaban asintomáticos).

20

Se reclutó un total de 8 sujetos para recibir una sola dosis de cada uno de los cuatro tratamientos de ensayo (80 mg de UT por dosis) y la formulación de referencia (80 mg de UT como Andriol® Testocaps®) en condiciones de alimentación en forma cruzada. Los sujetos se asignaron al azar al orden de tratamientos con un período de lavado de 24 horas (período 1 a 3 para Andriol® Testocaps®, formulación 51 y 53) o de 48 horas (período 4 y 5 para las formulaciones 55 y 53 + 55) entre cada administración con ocultación del fármaco de estudio. Cada dosis del fármaco del estudio fue precedida inmediatamente por una comida convencional para permitir la dosificación en el estado alimentado.

25

30

Se recogieron muestras de sangre en serie para el análisis farmacocinético en suero de los niveles de testosterona y de dihidrotestosterona (DHT) a las 0 (antes de la dosis), 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 24, y 16 y 48 adicionales (período 4 y 5) horas después de la dosificación de cada una de las formulaciones de ensayo y de referencia de UT para caracterizar la biodisponibilidad y la farmacocinética de dosis únicas. Se evaluaron las constantes vitales, EA, análisis clínicos, ECG y análisis de orina antes de la dosis y en varios momentos durante la descarga.

35

Basándose en los datos farmacocinéticos de los perros sobre Andriol® Testocaps® y las Formulaciones 52 y 54, y en los datos en seres humanos disponibles sobre Andriol® Testocaps®, se da la C media predicha en seres humanos para las Formulaciones 51 y 53 en las Tablas 30 y 31. Cabe señalar que las Formulaciones 51 y 53 se derivan de las Formulaciones 52 y 54 mediante la adición de pequeñas cantidades de antioxidantes. A efectos de comparación, la C media de testosterona en estado estable de una formulación de SEDDS de Clams Therapeutics con una dosis de 316 mg de UT (equivalente a 200 mg de T) es de 514 ng/dl (Roth *et al*, *International Journal of Andrology*, edición en línea, octubre de 2010).

40

45

La escala alométrica se llevó a cabo usando el método publicado en la guía publicada por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA), en "Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers", publicado en julio de 2005. El factor de 0,54 se usa para convertir la dosis en mg/kg para perros a la dosis equivalente aproximada para seres humanos. En el estudio *in vivo* en perros Beagle, la dosis de UT fue de 80 mg, el peso medio del animal de 9,4 kg y la dosis/kg de peso corporal fue de 8,5 mg/kg. La dosis equivalente en seres humanos es de 8,5 mg/kg x 0,54 = 4,6 mg/kg. Para una dosis propuesta para seres humanos de 80 mg, y un peso medio de un varón adulto de 60 kg, la dosis/kg de peso corporal sería de 1,3 mg/kg. Suponiendo una farmacocinética lineal para la exposición a T resultante de la dosificación de UT, El factor de exposición humana predicho resultante para la dosis para seres humanos de 80 mg es (1,3/4,6) = 0,28.

50

55

Tabla 30 Parámetros farmacocinéticos predichos para seres humanos para la testosterona para las Formulaciones 52 y 54 según la escala alométrica

Formulación	ABC (0-12) (ng-h/ml)
Resultado de la Formulación 52 en perros	99,7
Parámetro farmacocinético predicho para seres humanos de la Formulación 51	27,9

Formulación	ABC (0-12) (ng-h/ml)
Resultado de la Formulación 54 en perros	210
Parámetro farmacocinético predicho para seres humanos de la Formulación 53	58,8

Una comparación directa de la exposición a T ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) entre perros y seres humanos también es posible basándose en los datos publicados de Andriol® Testocaps® (Bagchus *et al*). Los valores pronosticados resultantes de la exposición ABC (0-12 h) son algo más altos que el enfoque alométrico usando el método de comparación directa.

5

Tabla 31: Parámetros farmacocinéticos predichos para seres humanos para la dosis de 80 mg de UT para las Formulaciones 52 y 54 mediante el método de comparación directa

Composición o formulación	$C_{m\acute{a}x}$ ng/ml	ABC 0-12 h ng-h/ml
Perro: FCC de aceite de ricino:lauroglicol 60:40	7,71	35,6 ¹
Ser humano: FCC de aceite de ricino:lauroglicol 60:40	32,9 ²	65,6 ²
Proporción de perro: ser humano:	0,23	0,54
Resultado de la Formulación 52 en perros	53,6	99,7
Parámetros farmacocinéticos predichos para seres humanos de la Formulación 51 ³	12,5	54,1
Resultado de la Formulación 54 en perros	123	210
Parámetros farmacocinéticos predichos para seres humanos de la Formulación 53 ³	28,8	113,4

1. El tratamiento en perros Beagle es la misma composición publicada para Andriol® Testocaps®, excepto que se rellenan cápsulas de gelatina dura.
2. Testocaps® del sitio Web de Andriol® Testocaps®, WM Bagchus, F. Maris, P. G. Schnabel, N. S. Houwing, Proporcionalidad de la dosis de Andriol® Testocaps™)
3. Fitoesteroles, 400 mg, administrados junto con las Formulaciones 52 y 54 a perros. Las Formulaciones 51 y 53 se administrarán conjuntamente en seres humanos con fitoesteroles, 400 mg.
- 4.

10

La FIG. 12 muestra las concentraciones medias pronosticadas de T y DHT en seres humanos resultantes de la dosificación con las Formulaciones 51 y 53. El Tratamiento I es la Formulación 51 administrada junto con 400 mg de fitoesteroles. El Tratamiento K es la Formulación 53 administrada junto con 400 mg de fitoesteroles. El Tratamiento L es la Formulación 51 administrada junto con 800 mg de fitoesteroles. Las predicciones de la exposición en seres humanos se basan en la extrapolación de los resultados obtenidos *in vivo* en perros Beagle, usando los parámetros farmacocinéticos de perros Beagle y seres humanos para una formulación de referencia de UT m aceite de ricino al 60 % y lauroglicol al 40 %.

15

REIVINDICACIONES

1. Una formulación oral para aumentar la absorción biológica del undecanoato de testosterona, comprendiendo la formulación:
- 5 a) undecanoato de testosterona,
b) un fitoesterol o éster de fitoesterol, y
c) un agente solubilizante sin esteroles eficaz para la solubilización del undecanoato de testosterona,
- 10 en la que el fitoesterol o el éster de fitoesterol proporciona una absorción biológica mejorada del undecanoato de testosterona, en comparación con la absorción del undecanoato de testosterona sin el fitoesterol o el éster de fitoesterol, y
en la que la absorción biológica es la absorción linfática intestinal del undecanoato de testosterona.
- 15 2. La formulación de la reivindicación 1, en la que el undecanoato de testosterona está presente en una cantidad seleccionada de aproximadamente 25 mg de equivalente de testosterona a aproximadamente 300 mg de equivalente de testosterona para la administración a un varón, y de aproximadamente 2,5 mg de equivalente de testosterona a aproximadamente 30 mg de equivalente de testosterona para la administración a una mujer.
- 20 3. La formulación de la reivindicación 1, en la que el undecanoato de testosterona está presente en una cantidad suficiente para alcanzar un nivel de testosterona en suero de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1.100 ng/d en un varón, o de aproximadamente 30 ng/dl a aproximadamente 110 ng/dl en una mujer.
- 25 4. La formulación de la reivindicación 1, en la que el fitoesterol o el éster de fitoesterol está presente en una cantidad del aproximadamente 2 % al aproximadamente 45 % en peso de la formulación.
5. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente solubilizante sin esteroles está presente en una cantidad del aproximadamente 10 % al aproximadamente 90 % en peso de la formulación.
- 30 6. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente solubilizante sin esteroles se selecciona del grupo que consiste en: lípidos, tensioactivos y mezclas de los mismos.
7. La formulación de la reivindicación 1, que comprende además un agente potenciador eficaz para mejorar al menos una de entre la absorción biológica y la estabilidad metabólica del undecanoato de testosterona.
- 35 8. La formulación de la reivindicación 7, en la que el agente potenciador comprende aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 40 y polisorbato 80 en una proporción seleccionada del grupo que consiste en (i) de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10: 1; y (ii) de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1.
- 40 9. Un método para mejorar la absorción biológica del undecanoato de testosterona, comprendiendo el método combinar:
- 45 a) un fitoesterol o un éster de fitoesterol;
b) un agente solubilizante sin esteroles;
c) un agente potenciador; y
d) undecanoato de testosterona,
- en una composición oral, en la que la composición es eficaz para mejorar la absorción biológica del undecanoato de testosterona, en comparación con el undecanoato de testosterona en ausencia de a) un fitoesterol o éster de fitoesterol; b) un agente solubilizante sin esteroles; y c) un agente potenciador,
- 50 en la que la absorción biológica es la absorción linfática intestinal del undecanoato de testosterona.
10. Una composición oral para su uso en el tratamiento de una afección que comprenda deficiencia de testosterona, en la que dicha composición comprende undecanoato de testosterona, un fitoesterol o éster de fitoesterol, un agente solubilizante sin esteroles eficaz para la solubilización de undecanoato de testosterona, y un agente potenciador eficaz para mejorar la absorción biológica y/o la estabilidad metabólica del undecanoato de testosterona, y siendo la composición eficaz para mejorar la absorción linfática intestinal del undecanoato de testosterona.
- 55 11. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el undecanoato de testosterona está presente en una cantidad suficiente para alcanzar un nivel de testosterona en suero de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1.100 ng/d en un varón, o de aproximadamente 30 ng/dl a aproximadamente 110 ng/dl en una mujer.
- 60 12. Una composición oral para su uso en un método para mantener o controlar los niveles fisiológicos de testosterona y DHT en un sujeto que necesita un reemplazo de testosterona, comprendiendo dicha composición undecanoato de testosterona, un fitoesterol o éster de fitoesterol, un agente solubilizante sin esteroles eficaz para la solubilización del
- 65

undecanoato de testosterona y un agente eficaz para mejorar la absorción biológica y/o la estabilidad metabólica del undecanoato de testosterona, siendo el método eficaz para administrar el undecanoato de testosterona al sujeto para lograr en el sujeto un nivel de testosterona de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 1.100 ng/dl y un nivel de DHT de aproximadamente 30 ng/dl a aproximadamente 300 ng/dl, y

5 en la que la absorción biológica es la absorción linfática intestinal del undecanoato de testosterona.

13. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el agente solubilizante sin esteroles se selecciona del grupo que consiste en: lípidos, tensioactivos y mezclas de los mismos.

10 14. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el agente potenciador comprende aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 40 y polisorbato 80 en una proporción seleccionada del grupo que consiste en (i) de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1; y (ii) de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1.

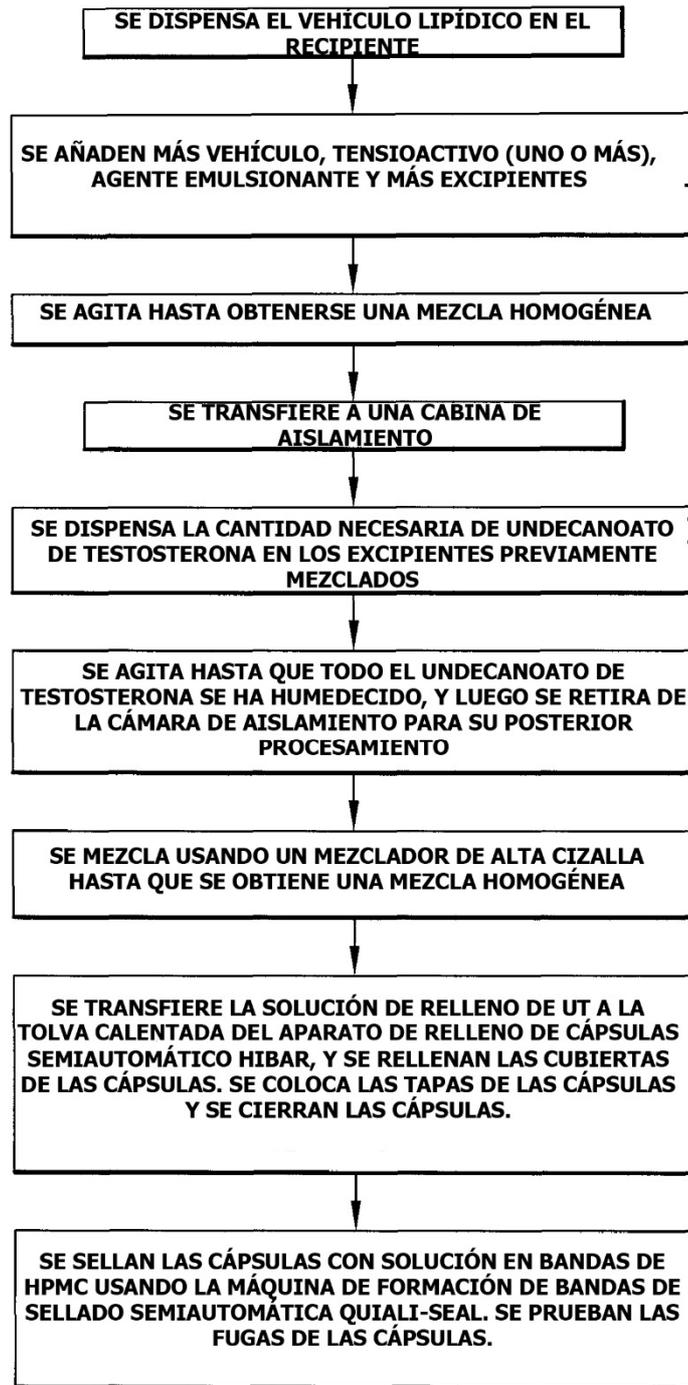


FIG.1

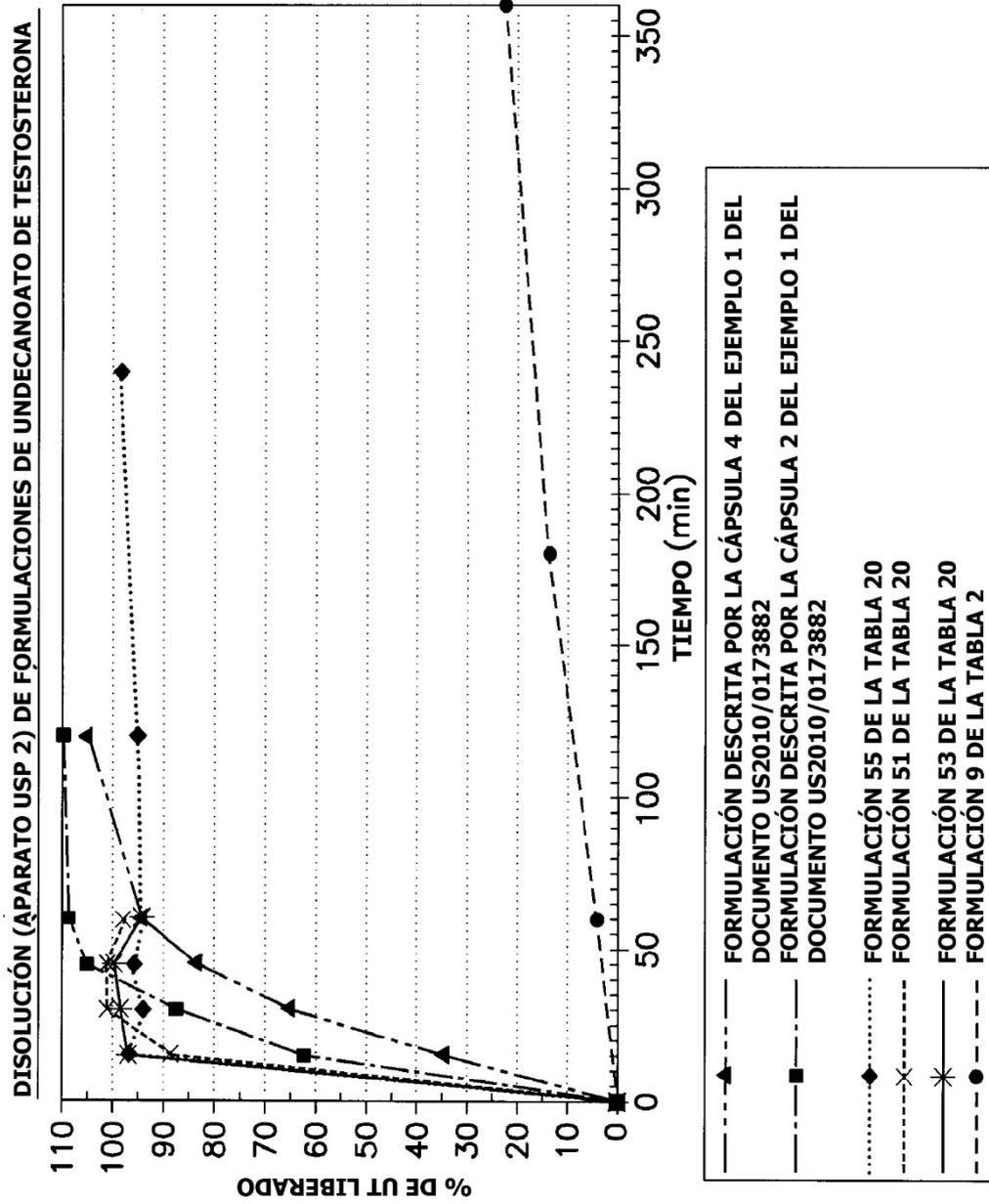


FIG. 2

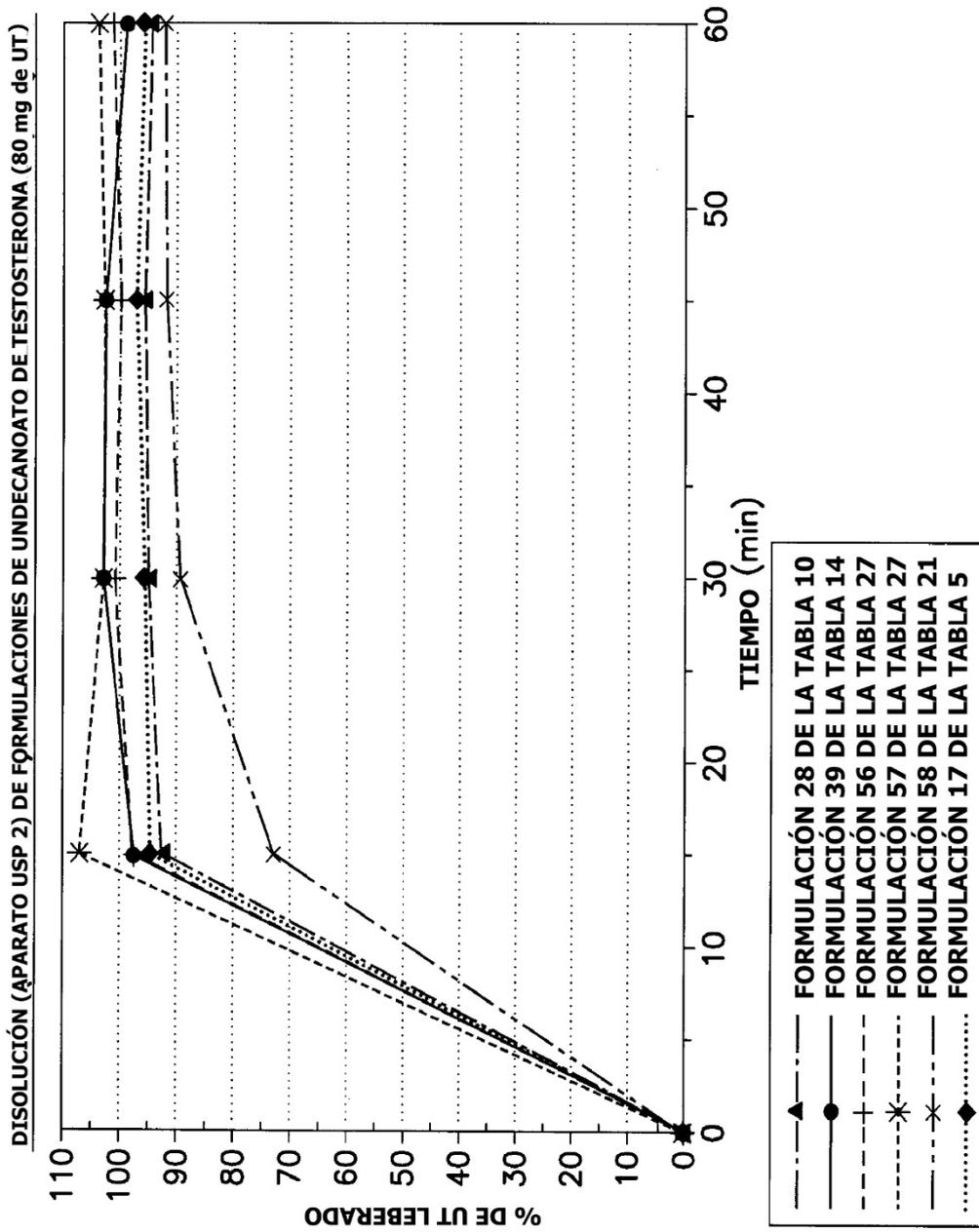


FIG.3

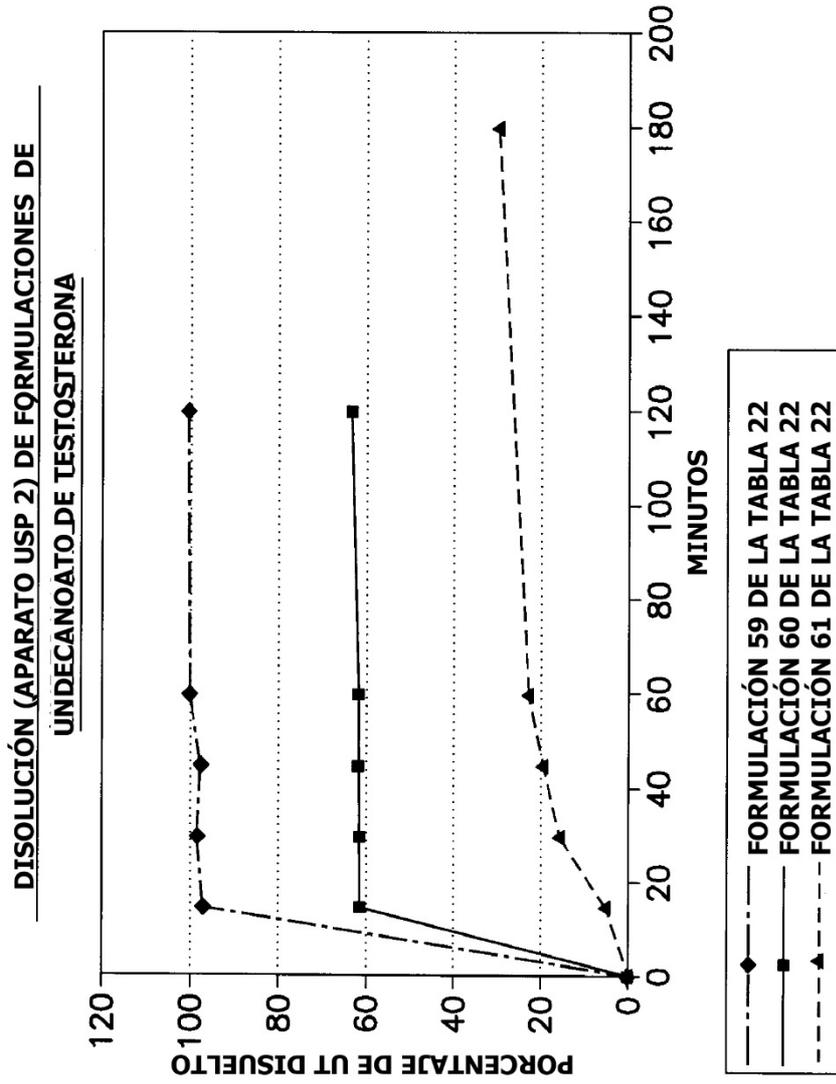


FIG.4

PERFILES FARMACOCINÉTICOS MEDIOS DEL UNDECANOATO DE TESTOSTERONA
EN PERROS BEAGLE DE LOS TRATAMIENTOS A-F DE LA TABLA 23, EJEMPLO 4

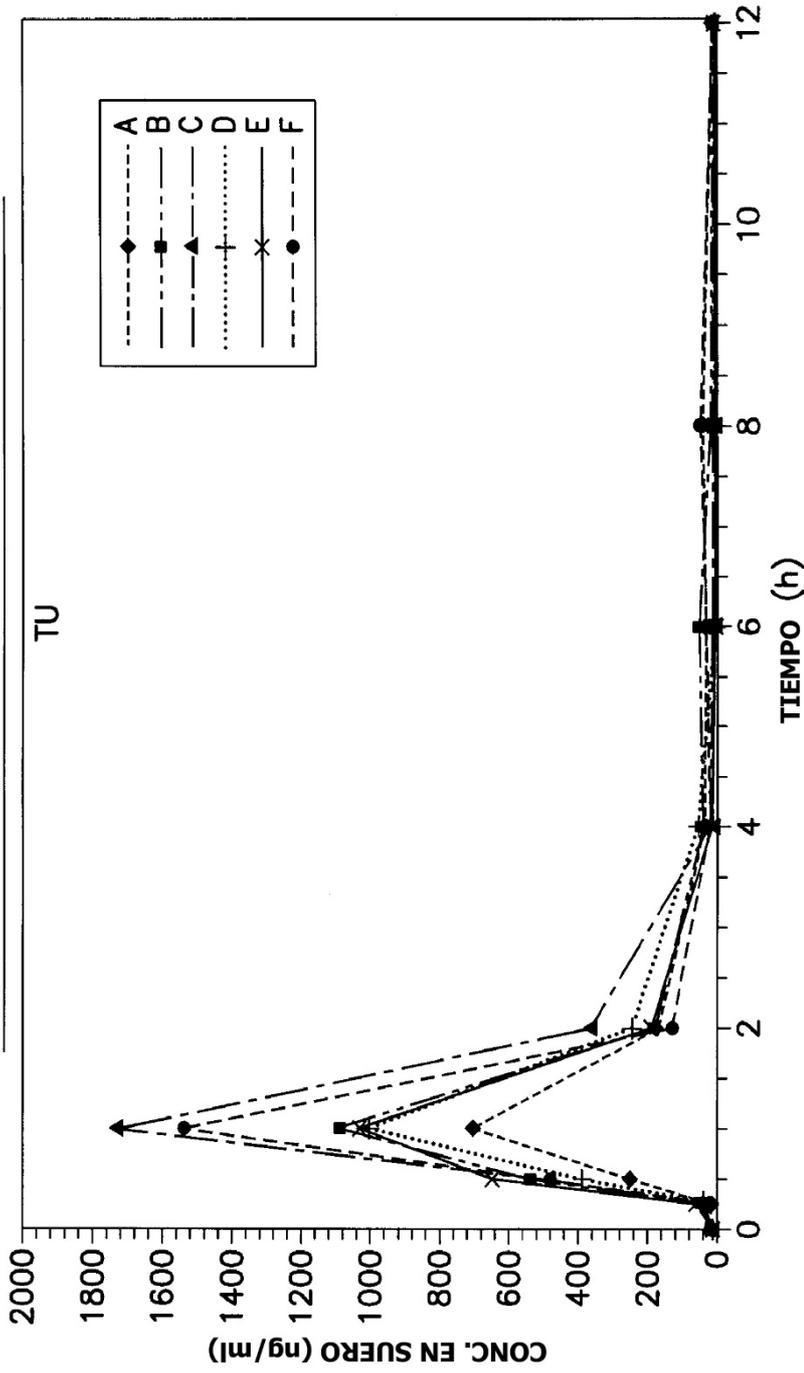


FIG.5A

PERFILES FARMACOCINÉTICOS MEDIOS DE TESTOSTERONA EN PERROS

BEAGLE DE LOS TRATAMIENTOS A-F DE LA TABLA .23, EJEMPLO 4

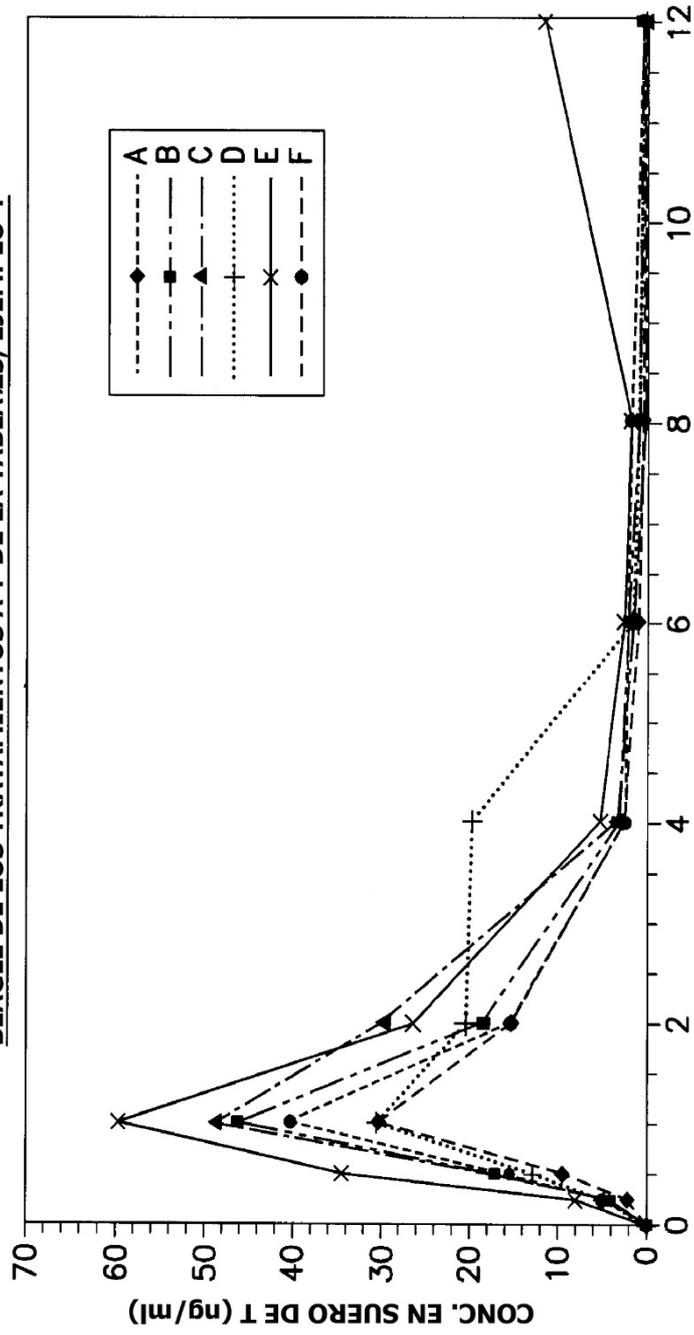
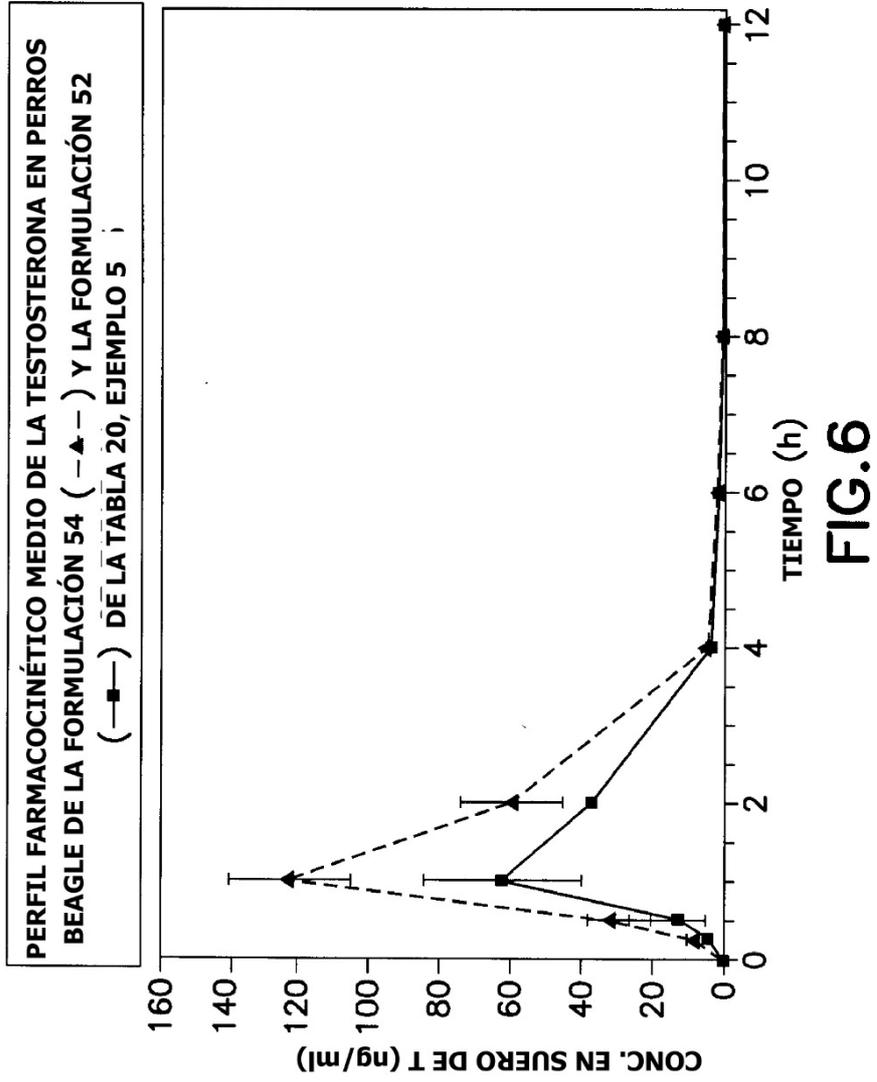


FIG.5B



**PERFIL FARMACOCINÉTICO MEDIO DE LA TESTOSTERONA
Y DE LA DIHIDROTESTOSTERONA EN PERROS BEAGLE DE LA FORMULACIÓN
52 CON Y SIN FINASTERIDA**

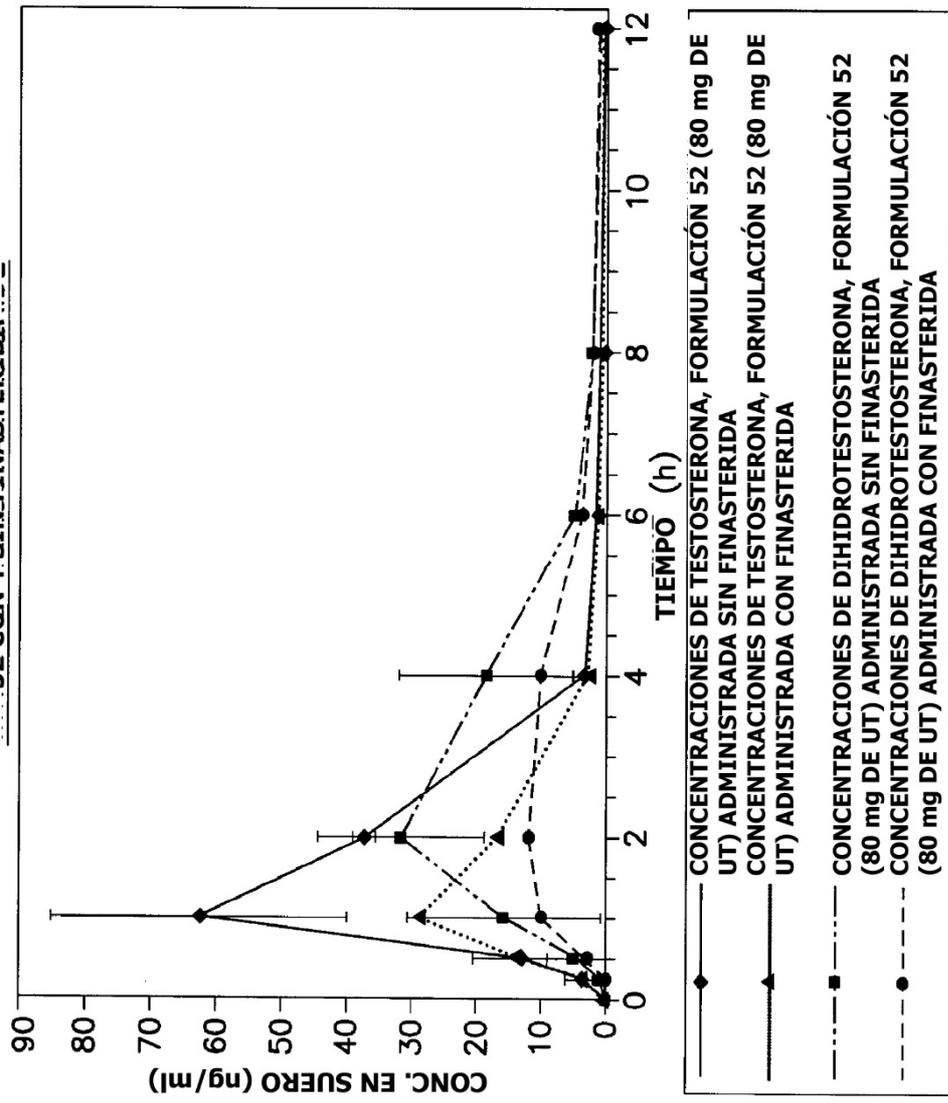


FIG.7

**PERFIL FARMACOCINÉTICO MEDIO DE LA TESTOSTERONA
Y LA DIHIDROTESTOSTERONA EN PERROS BEAGLE DE LA FORMULACIÓN 52
CON Y SIN DUTASTERIDA**

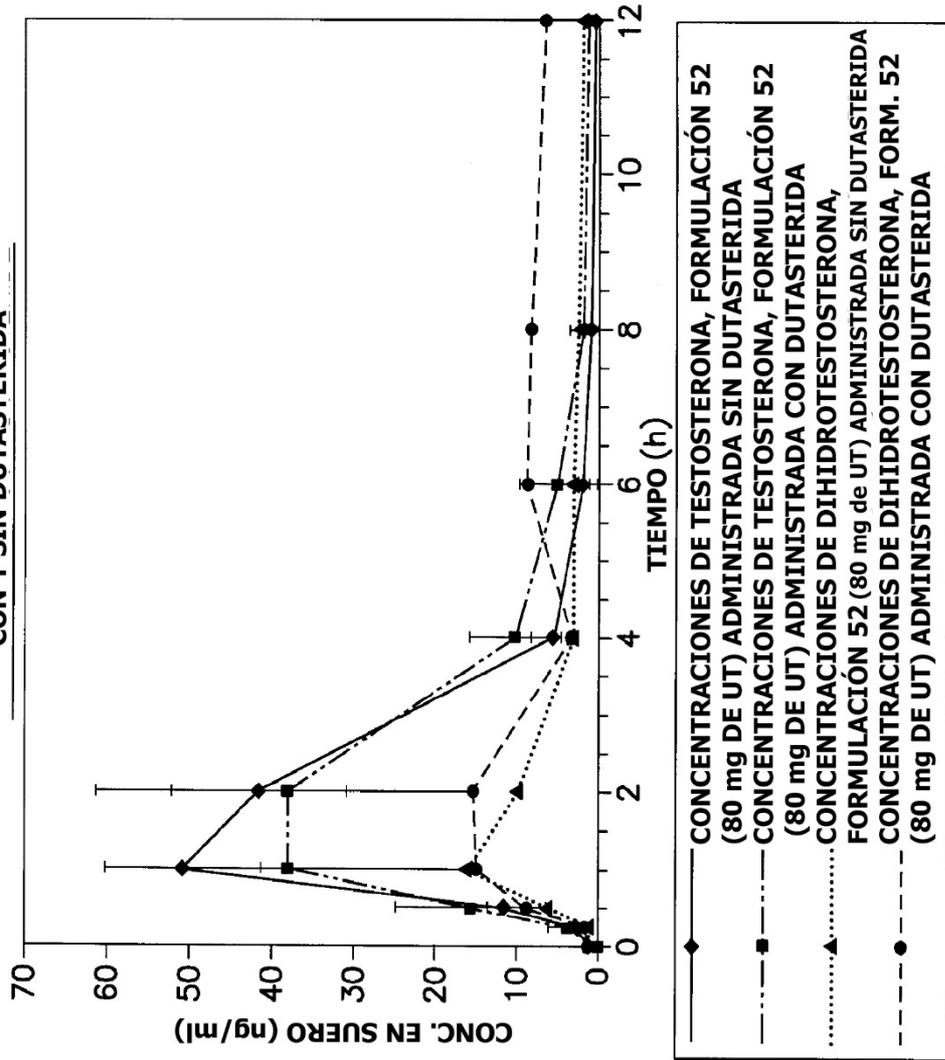
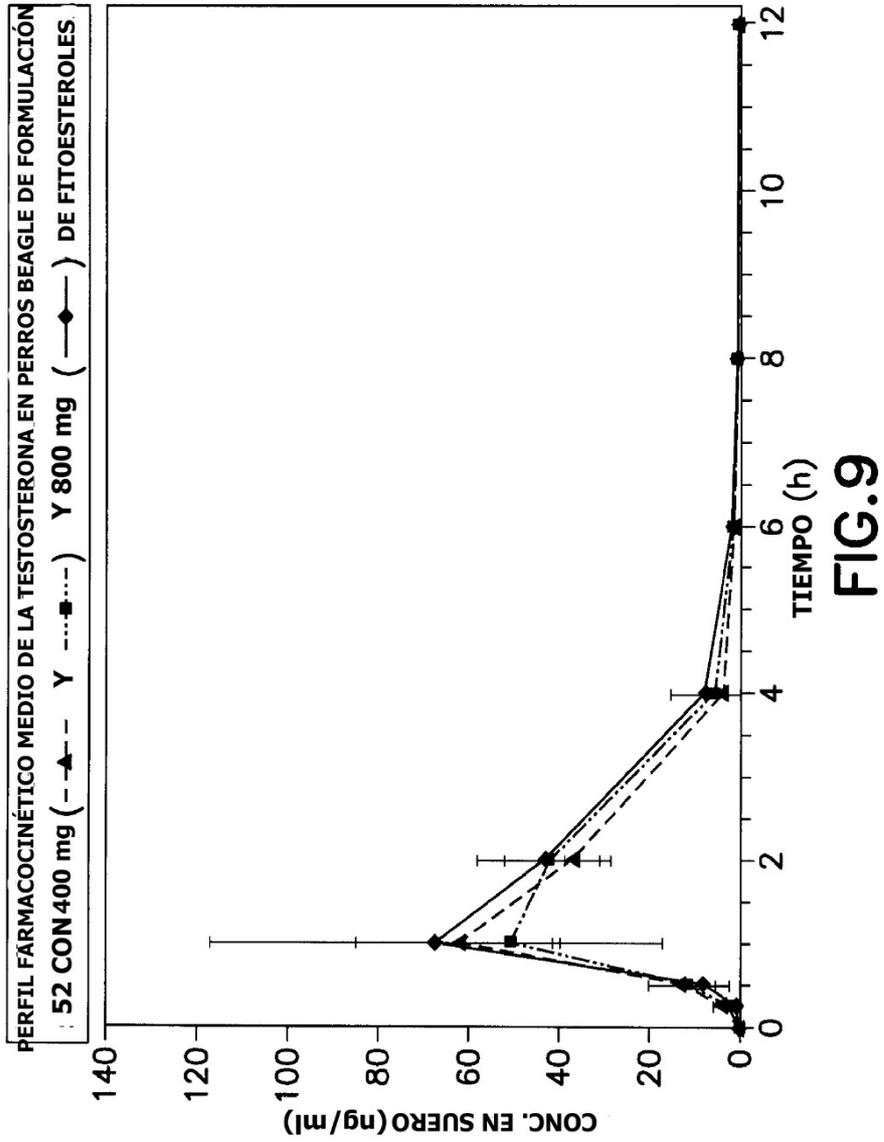


FIG.8



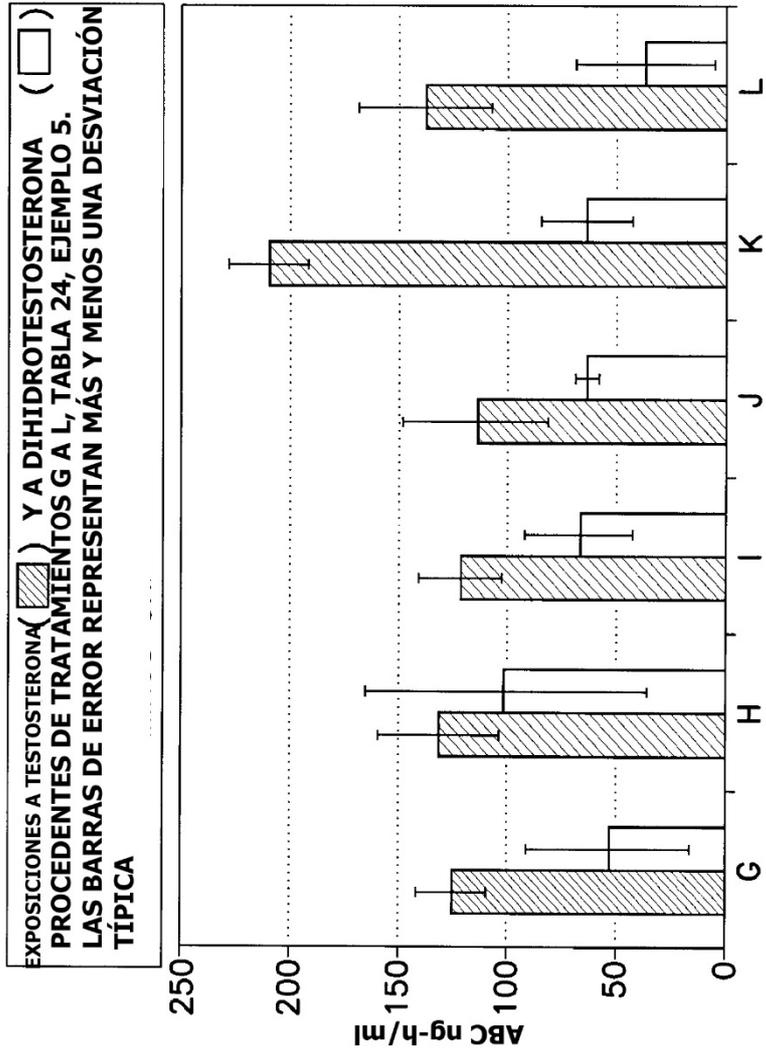


FIG.10

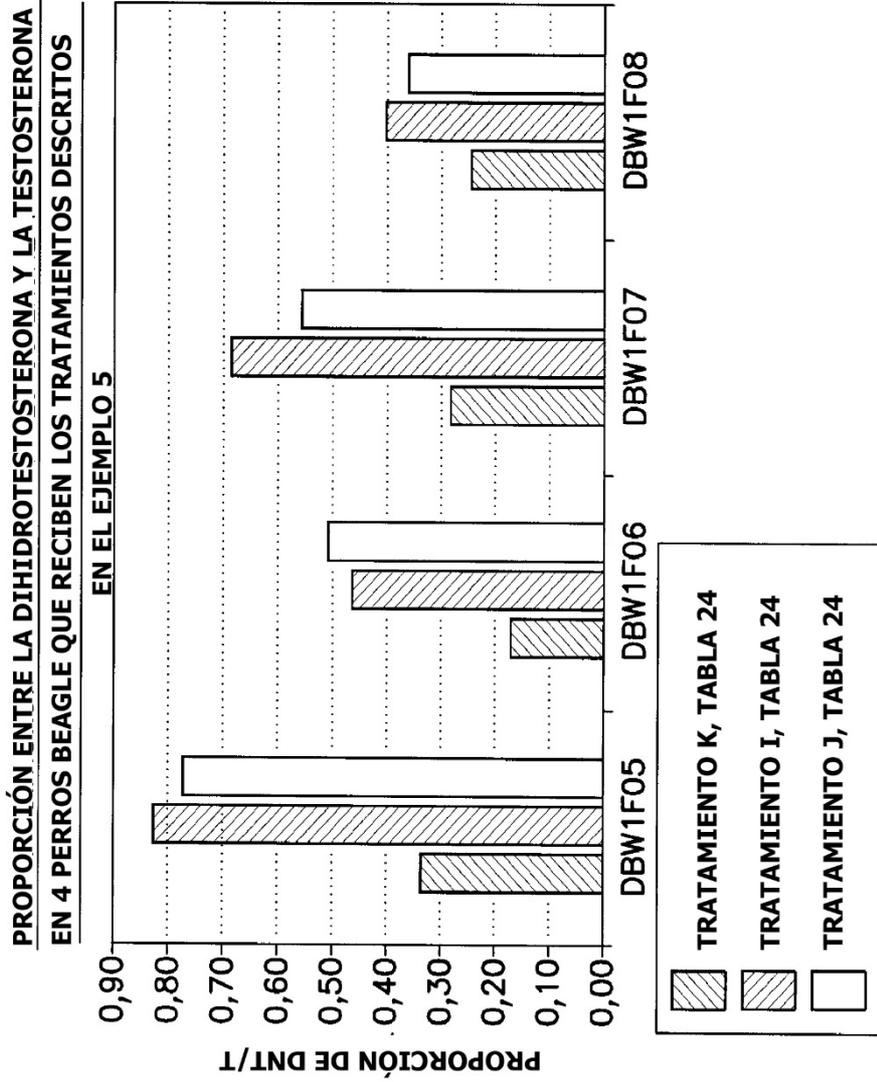


FIG.11

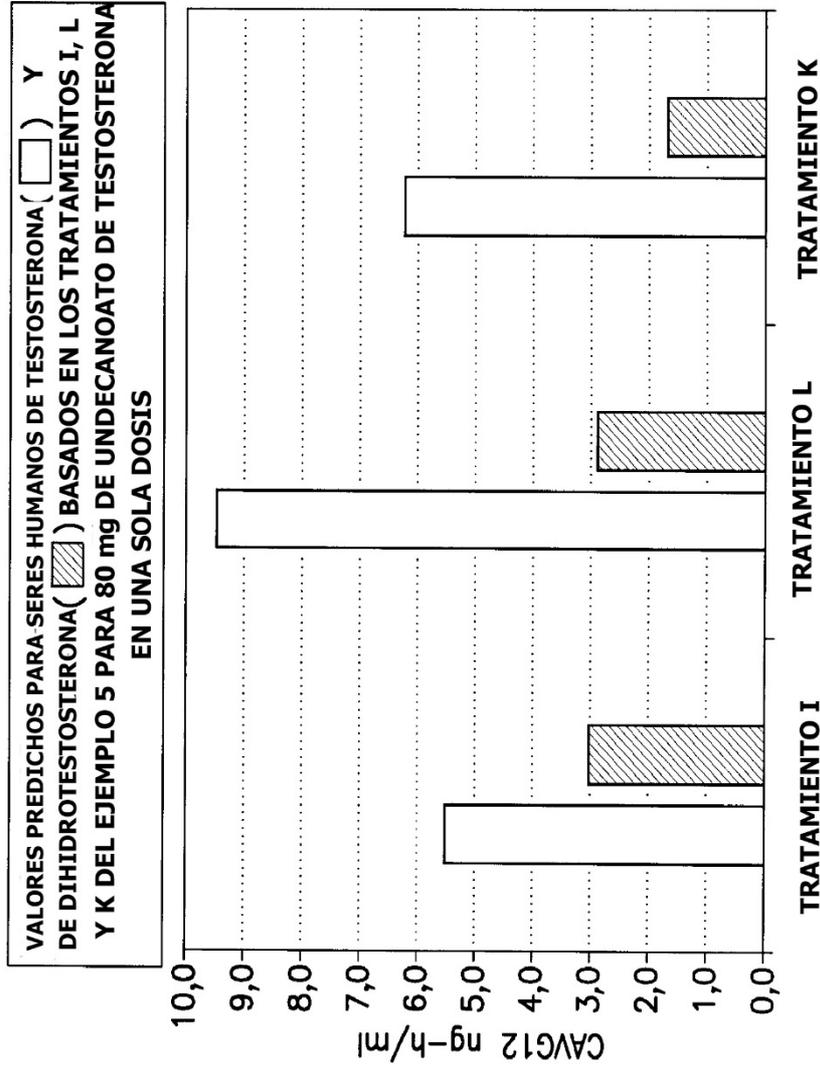


FIG.12