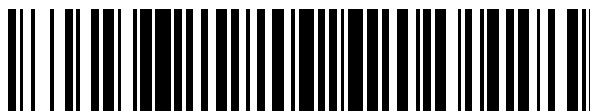


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 912**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 14185222 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2826475**

54 Título: **Trans-clomifeno para el tratamiento de la diabetes en hombres hipogonadales**

30 Prioridad:

16.10.2007 US 980334 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.07.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

VAN AS, ANDRÉ

74 Agente/Representante:

MARTÍN DE LA CUESTA, Alicia María

ES 2 718 912 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

Trans-clomifeno para el tratamiento de la diabetes en hombres hipogonadales

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos con núm. de serie 60/980,334, presentada el 16 de octubre de 2007.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento del síndrome metabólico y afecciones asociadas con él. Más específicamente, la presente invención se refiere al uso de composiciones que comprenden clomifeno, enriquecidas para trans-clomifeno, para el tratamiento del síndrome metabólico y afecciones asociadas con él en sujetos con niveles bajos o normales bajos de testosterona.

15

Antecedentes de la invención

20 El síndrome metabólico se caracteriza por un grupo de factores de riesgo metabólicos en una persona, que incluyen obesidad abdominal, resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa, dislipidemia aterogénica, estado protrombótico, estado proinflamatorio e hipertensión. El Panel de Tratamiento de Adultos define que el síndrome metabólico está presente si un paciente manifiesta al menos tres de los siguientes síntomas: medición de la cintura de al menos 40 pulgadas para los hombres, 35 pulgadas para las mujeres; niveles de triglicéridos en suero de al menos 150 mg/dl; niveles de colesterol HDL de menos de 40 mg/dl en hombres, menos de 50 mg/dl en mujeres, presión sanguínea de al menos 135/80 mm Hg y azúcar en sangre (glucosa en suero) de al menos 110 mg/dl. Se ha estimado que hasta el 25 % de la población en los Estados Unidos padecen de síndrome metabólico.

25

30 Se considera que una causa subyacente del síndrome metabólico es la resistencia a la insulina en donde se atenúa la capacidad de la insulina para internalizar la glucosa desde la sangre. Esto provoca que los niveles de glucosa se mantengan elevados después de comer, a lo que el páncreas responde excretando la insulina. Si no se trata, el síndrome metabólico aumenta significativamente el riesgo de diabetes tipo II, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades relacionadas con la acumulación de placas en las paredes arteriales.

30

35 Varios estudios han demostrado una correlación inversa entre los niveles de insulina en ayunas y la testosterona sérica en hombres. Además, la testosterona sérica es significativamente menor en los hombres con síndrome metabólico y otros estados resistentes a la insulina tales como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 en comparación con los controles. El mecanismo subyacente a estas observaciones, sin embargo, no se ha aclarado.

35

40 Un estudio reciente ha sugerido que la relación entre la testosterona y la insulina puede estar mediada por cambios en el índice de masa corporal (IMC) en donde los niveles bajos de testosterona conducen a la obesidad y la desregulación del metabolismo de los ácidos grasos, lo que a su vez promueve la resistencia a la insulina. En contraste con la testosterona, no se encontró una relación significativa entre los niveles de estrógeno y la sensibilidad a la insulina en ese estudio.

40

45 Otro estudio reciente evaluó el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en hombres con un amplio espectro de sensibilidad a la insulina. En este estudio, se observó una relación positiva entre la sensibilidad a la insulina y la testosterona, sin embargo, no se observó una relación entre los parámetros de sensibilidad a la insulina y secreción de la hormona luteinizante (LH), lo que sugiere que un nivel bajo de testosterona asociado con la resistencia a la insulina no se debe a un defecto en el hipotálamo o la hipófisis, sino más bien a una alteración en la función de las células de Leydig. En este sentido, está bien establecido que la esteroidogénesis de las células de Leydig, al menos in vitro, está modulada no solo por la secreción pulsátil de LH, sino también por hormonas, factores de crecimiento, citocinas e insulina.

45

50

55 Los datos relacionados con el impacto de la suplementación con andrógenos sobre la sensibilidad a la insulina en hombres son contradictorios. En un estudio, los hombres con diabetes tipo 2 no mostraron mejoría en el control glucémico con reemplazo de testosterona, mientras que un estudio más grande mostró una reducción significativa en la hemoglobina glicosilada.

55

60 La testosterona es el principal andrógeno masculino, que desempeña un papel vital en la salud masculina en general. La testosterona es esencial para el desarrollo y mantenimiento de tejidos reproductivos específicos (testículos, próstata, epidídimo, vesícula seminal y pene) y características sexuales secundarias masculinas. Juega un papel clave en la libido y la función eréctil y es necesaria para el inicio y mantenimiento de la espermatogénesis.

60

65 La secreción de testosterona es el producto final de una serie de procesos hormonales. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que se secreta en el hipotálamo, controla la secreción pulsátil de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH), que es secretada por la hipófisis anterior. La LH, a su vez, regula la

65

producción y secreción de testosterona en las células de Leydig de los testículos, mientras que la FSH ayuda a inducir la espermatogénesis.

La deficiencia de testosterona puede ser el resultado de una enfermedad subyacente o de trastornos genéticos y, con frecuencia, también es una complicación del envejecimiento. Por ejemplo, el hipogonadismo primario es el resultado de una falla testicular primaria. En esta situación, los niveles de testosterona son bajos y los niveles de gonadotropinas hipofisarias (LH y FSH) son elevados. El hipogonadismo hipogonadotrópico o secundario se debe a una secreción inadecuada de las gonadotropinas hipofisarias. Además de un nivel bajo de testosterona, los niveles de LH y FSH son bajos o bajos normales. Algunas de las secuelas de la deficiencia de testosterona en adultos incluyen una amplia variedad de síntomas que incluyen: pérdida de la libido, disfunción eréctil, oligospermia o azoospermia, ausencia o regresión de las características sexuales secundarias, disminución progresiva de la masa muscular, fatiga, estado de ánimo deprimido y mayor riesgo de osteoporosis. Muchos de estos trastornos se refieren genéricamente como menopausia masculina.

El clomifeno (Figura 2), que es un antiestrógeno relacionado con el tamoxifeno, también se ha usado para tratar a los hombres con niveles bajos de testosterona. El clomifeno bloquea la retroalimentación normal de estrógenos en el hipotálamo y la retroalimentación negativa posterior en la hipófisis. Esto conduce a aumentos en la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante de folículos (FSH). En los hombres, estos niveles elevados de gonadotropinas estimulan las células de Leydig de los testículos y dan como resultado la producción de niveles más altos de testosterona.

Tenover y otros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 64: 1103, (1987) y Tenover y otros, J. Clin. Endocrinol. Metab. 64: 1118 (1987) encontraron aumento de FSH, LH en hombres jóvenes y ancianos después del tratamiento con clomifeno. También encontraron aumentos en la testosterona libre y total en hombres donde los hombres jóvenes mostraron aumentos significativos.

Ernst y otros, J. Pharmaceut. Sci. 65: 148 (1976), han demostrado que el clomifeno es una mezcla de dos isómeros geométricos referidos como cis-, Z-, clomifeno (cis-clomifeno o zuclomifeno) y trans-, E-, clomifeno, (trans-clomifeno o enclomifeno). De acuerdo con Ernst y otros, el trans-clomifeno HCl tiene un punto de fusión de 149 °C - 150,5 °C, mientras que el cis-clomifeno HCl tiene un punto de fusión de 156,5 °C - 158 °C. Ernst y otros también notaron que (el isómero trans) es antiestrogénico (AE), mientras que el isómero cis es la forma más potente y más estrogénica y también se ha informado que tiene actividad antiestrogénica. Los autores atribuyen el efecto del fármaco sobre la actividad ovulatoria a ambas formas, lo que indican que la mezcla es más eficaz que trans-clomifeno solo. El isómero trans ayuda a la ovulación a nivel del hipotálamo. El isómero estrogénico cis-clomifeno contribuye a potenciar la ovulación en otras partes de la ruta fisiológica que conduce a la ovulación. También se informa que los isómeros tienen diferentes tiempos de vida media in vivo. Además, se ha informado que la forma cis deja niveles residuales en sangre durante más de un mes después de una dosis única.

El clomifeno está aprobado actualmente como una mezcla de isómeros cis y trans, donde el isómero cis está presente en aproximadamente un 30 % a un 50 % (Merck Manual) para el aumento de la fertilidad en el paciente anovulatorio. El clomifeno mejora la ovulación al iniciar una serie de eventos endocrinos que culminan en un aumento de gonadotropina preovulatoria y posterior ruptura folicular. Se recomienda administrar el fármaco durante 5 días a una dosis de hasta 100 mg al día. El clomifeno también se ha asociado con numerosos efectos secundarios que incluyen: visión borrosa, malestar abdominal, ginecomastia, tumores testiculares, sofocos vasomotores, náuseas y dolores de cabeza. Además, otros estudios sugieren que el clomifeno posee efectos genotóxicos y de potenciación de tumores. El resultado neto de estas observaciones es que el clomifeno en su formato actual, que tiene entre el 30 % y el 50 % del isómero cis, sería inaceptable para una terapia crónica en los hombres para el tratamiento de la deficiencia de testosterona.

Resumen

La presente invención se refiere a una composición que consiste en trans-clomifeno o sales de este para usar en la reducción del nivel de glucosa en sangre en ayunas por debajo de 110 mg/dl, en un hombre humano con hipogonadismo hipogonadotrópico secundario o idiopático en donde el hombre tiene un nivel de glucosa en sangre en ayunas entre 125 mg/dl y 140 mg/dl.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico representativo de los perfiles de la secreción normal de testosterona sérica total en hombres sanos (jóvenes y ancianos).

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

La Figura 3 es una demostración gráfica del curso temporal de los niveles séricos de testosterona con Clomid (citrato de clomifeno), Enclomid (trans-clomifeno) y Zuclomid (cis-clomifeno).

La Figura 4 es una demostración gráfica del curso temporal de los niveles de colesterol en babuinos machos tratados con Clomid (citrato de clomifeno), Enclomid (trans-clomifeno) y Zuclomid (cis-clomifeno).

5 La Figura 5 demuestra el efecto de Androxal™ o Androgel® sobre los niveles de testosterona.

La Figura 6 demuestra el efecto de Androxal™ o Androgel® sobre los niveles de LH.

La Figura 7 demuestra el efecto de Androxal™ o Androgel® sobre los niveles de FSH.

10 La Figura 8 demuestra la glucosa sanguínea inicial en los grupos de tratamiento con Androxal™, Androgel® y placebo.

La Figura 9 demuestra el efecto de Androxal™ sobre los niveles de glucosa en sangre.

15 La Figura 10 demuestra el efecto de Androgel® sobre los niveles de glucosa en sangre.

Descripción detallada

20 La presente invención proporciona métodos para el tratamiento del síndrome metabólico y afecciones asociadas con él. La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que la administración de una composición que comprende trans-clomifeno a los sujetos con un nivel bajo de testosterona total provoca una disminución en los niveles de glucosa sérica en ayunas concomitante con un aumento en los niveles de testosterona y una disminución del colesterol y de los niveles de triglicéridos en los sujetos. Por lo tanto, las composiciones que comprenden trans-clomifeno son sorprendentemente útiles en el tratamiento del síndrome metabólico. El descubrimiento es inesperado
25 en vista de estudios recientes que sugieren: (1) que la resistencia a la insulina asociada con un nivel bajo de testosterona no es el resultado de un defecto en el hipotálamo o la hipófisis; (2) una falta de correlación entre la sensibilidad a estrógenos y a la insulina; y (3) que los efectos de un nivel bajo de testosterona sobre la sensibilidad a la insulina, en caso de haber alguno, están mediados a través de cambios en el índice de masa corporal (IMC).

30 En una modalidad de la presente invención, la administración de una composición que comprende una cantidad eficaz de un antiestrógeno se usa para tratar la alteración de la glucosa en ayunas en un sujeto. El sujeto es masculino. El sujeto tiene hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático o secundario.

35 Debe entenderse que la "alteración de la glucosa en ayunas" como se usa en la presente se define con respecto a la prueba de tolerancia a la glucosa en sangre en ayunas. En esta prueba, se mide la glucosa en sangre del sujeto después de ayunar durante 8 a 12 horas.

40 La administración de composiciones de la invención puede disminuir los niveles de glucosa en sangre en ayunas por debajo de 125, 124, 123, 122, 121, 120, 119, 118, 117, 116, 115, 114, 113, 112, 111 y preferentemente por debajo de 110 mg/dl.

45 Los pacientes con alteración de la glucosa en ayunas tienen un riesgo importante de desarrollar diabetes. En consecuencia, la presente invención proporciona un método para prevenir la transición desde la alteración de la glucosa en ayunas a la diabetes mellitus en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una composición que comprende una cantidad eficaz de un antiestrógeno, preferentemente trans-clomifeno. El sujeto puede ser masculino o femenino. El sujeto también puede tener hipogonadismo hipogonadal idiopático o secundario.

50 En otra modalidad de la presente invención, a un paciente con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático o secundario con necesidad o deseos de menores niveles de glucosa en sangre en ayunas se le administra una composición que comprende una cantidad eficaz de un antiestrógeno, preferentemente *trans*-clomifeno. El paciente hipogonadal puede tener niveles de glucosa en ayunas entre 125 y 140 mg/dl. La composición puede comprender una cantidad de un antiestrógeno, preferentemente trans-clomifeno, para disminuir el nivel de glucosa en ayunas del paciente hipogonadal.

55 Cuando el nivel de glucosa del paciente hipogonadal está por encima de aproximadamente 125 mg/dl, el paciente también puede ser diagnosticado con diabetes mellitus tipo 2. Por lo tanto, la presente invención proporciona, además, un método para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una composición que comprende una cantidad eficaz de un antiestrógeno, preferentemente trans-clomifeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En relación con esto, las composiciones de la invención
60 pueden combinarse con cualquier régimen de tratamiento conocido para la diabetes mellitus tipo 2. Los regímenes de tratamiento conocidos para la diabetes mellitus tipo 2 incluyen, sin limitación: regímenes de ejercicios; regímenes de reducción del peso; medicaciones para la presión sanguínea como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (por ejemplo ramipril); metformina; tiazolidinedionas (TZD); inhibidores de α -glucosidasa tales como acarbosa y miglitol; meglitinidas como nateglinida, repaglinida; análogos de péptidos como los inhibidores de
65 la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y análogos agonistas de amilina; e insulina. Las composiciones de la invención

pueden administrarse de manera simultánea, separada o secuencial con cualquiera de los regímenes de tratamiento conocidos mencionados anteriormente.

5 Los sujetos con necesidad de tratamiento mediante cualquiera de los métodos de la presente invención pueden tener niveles bajos o bajos normales de testosterona total. Por ejemplo, los sujetos masculinos con necesidad de tratamiento pueden tener niveles de testosterona total por debajo de aproximadamente 320, 310, 300, 295, 290, 285, 280, 275, 270, 265, 260, 255, 250, 245, 240, 235, 230, 225, 220, 215, 210, 205, 200, 195, 190, 185, 180, 175, 170, 165, 160, 155, 150, 145, 140, 135, 130, 125, 120, 115, 105, 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 o 5 ng/dl. Los sujetos masculinos con testosterona total por debajo de aproximadamente 300 ng/dl se definen como hipogonadales.

15 En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático de inicio en la adultez (AIHH) o una afección asociada con este, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición que comprende un antiestrógeno, preferentemente trans-clomifeno o una sal de este. Los hombres con AIHH se caracterizan por tener un nivel bajo tanto de testosterona como de hormona luteinizante (LH) frecuentemente acompañado, entre otros, por obesidad y glucosa en sangre elevada. Las composiciones de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de cualquiera de estas afecciones.

20 En una modalidad preferida de la presente invención, a un paciente con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático o secundario que ha desarrollado un síndrome metabólico se le administra una o más dosificaciones de una cantidad eficaz de una composición que comprende trans-clomifeno a una dosificación entre un mg a aproximadamente 200 mg (aunque la determinación de las dosificaciones óptimas está dentro de las habilidades del experto en la técnica) para tratar el síndrome metabólico o una afección asociada con él.

25 Las dosificaciones se administran preferentemente (pero no necesariamente) como parte de un régimen de dosificación diseñado para dar lugar a niveles séricos de testosterona que imitan o corresponden al perfil de secreción normal de testosterona sérica total que se describe en la figura 1 durante el periodo de administración y preferentemente durante el periodo de suspensión también. Por ejemplo, de acuerdo con la figura 1 una dosificación de la composición preferida puede administrarse en una formulación farmacéutica que daría lugar a niveles máximos de testosterona en suero alrededor de las 8 a.m. Dichas formulaciones farmacéuticas pueden estar en la forma de formulaciones de liberación sostenida preparadas como se describe por ejemplo en la patente de Estados Unidos núm. 6,221,399, la patente japonesa 4-312522, Meshali y otros, Int. J. Phar. 89:177-181 (1993), Kharenko y otros, Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 22:232-233 (1995), el documento núm. WO 95/35093, Dangprasit y otros, Drug. Devel. and Incl. Pharm. 21 (20):2323-2337 (1995); las patentes de Estados Unidos núms. 6,143,353, 6,190,591, 6,096,338, 6,129,933, 6,126,969, 6,248,363 y otras formulaciones de liberación sostenida bien conocidas en la técnica. La dosificación de trans-clomifeno puede ser de 5 a 100 mg. La dosificación de trans-clomifeno también puede ser de 12,5 a 50 mg. La dosificación de trans-clomifeno también puede ser 12,5 mg, 25 mg o 50 mg.

40 Los términos "tratar" o "tratamiento" como se usan en la presente solicitud, se refieren a un tratamiento terapéutico y a medidas profilácticas o preventivas, en donde el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico o psicológico no deseado, como las afecciones asociadas con el síndrome metabólico. Para los propósitos de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejoría o paliación del estado de la enfermedad y remisión (parcial o total), ya sea detectable o no. "Tratamiento" puede significar, además, prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada sin recibir tratamiento. Los individuos con necesidad de tratamiento incluyen los que ya padecen de la afección o trastorno así como los propensos a desarrollar la afección o trastorno o aquellos en que se debe prevenir la afección o trastorno.

50 Los términos "modular" o "modulación", como se usan en la presente solicitud, se refieren tanto a un tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas, en donde el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un parámetro clínico no deseado. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, la corrección del parámetro clínico, la disminución del grado del parámetro clínico, el parámetro clínico estabilizado (es decir, sin empeoramiento) y el retraso o ralentización del grado del parámetro clínico.

60 En una modalidad, las composiciones de la invención comprenden trans-clomifeno o sus sales farmacéuticamente aceptables. En dependencia de las condiciones del proceso el compuesto de sal que se obtiene puede estar en forma neutra o de sal. Las formas de sal incluyen hidratos y otros solvatos y además polimorfos cristalinos. Tanto la base libre como las sales de estos productos finales pueden usarse de acuerdo con la invención.

65 Las sales por adición de ácidos pueden transformarse en la base libre de una manera conocida per se mediante el uso de agentes básicos como álcali o mediante intercambio iónico. La base libre obtenida también puede formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

En la preparación de sales por adición de ácidos, preferentemente se usan ácidos que formen sales farmacéuticamente aceptables de manera adecuada. Ejemplos de tales ácidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido alifático, ácidos carboxílico o sulfónico alicíclicos, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucurónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido embónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido alogenbencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido galactárico, ácido galacturónico o ácido naftalenosulfónico. Los polimorfos con forma cristalina AU pueden usarse de acuerdo con la invención.

Las sales por adición de bases también pueden usarse de acuerdo con la invención y pueden prepararse al poner en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal en la manera convencional. La forma de ácido libre puede regenerarse al poner en contacto la forma de sal con un ácido y aislar el ácido libre en la manera convencional. Las sales por adición de bases aceptables farmacéuticamente se forman con metales o aminas, como álcali y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, calcio, magnesio y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son los aminoácidos como lisina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y similares.

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse en la forma de una unidad de dosis o unidades de dosis adecuadas para la administración oral, parenteral, transdérmica, rectal, transmucosal, o tópica. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal e intraarticular.

Los términos "administración oral" o "que puede administrarse oralmente" en la presente incluyen cualquier forma de administración de un agente terapéutico o una composición de este a un sujeto en donde el agente o composición se coloca en la boca del sujeto, en caso de que el agente o la composición se trague o no. Por lo tanto, "administración oral" incluye administración bucal y sublingual así como esofágica (por ejemplo, inhalación).

Aún en otra modalidad, las composiciones de la presente invención se formulan como supositorios rectales, que pueden contener bases de supositorio que incluyen, pero sin limitarse a, manteca de cacao o glicéridos.

Las composiciones de la presente invención también pueden formularse para la inhalación, las que pueden estar en una forma que incluye, pero sin limitarse a, una solución, suspensión, o emulsión que puede administrarse como un polvo seco o en la forma de un aerosol mediante el uso de un propelente, tal como diclorofluorometano o triclorofluorometano.

Las composiciones de la presente invención también pueden formularse para la administración transdérmica, por ejemplo como una crema, ungüento, loción, pasta, gel, yeso medicado, parche, o membrana. Dichas composiciones pueden comprender cualquier excipiente adecuado, por ejemplo potenciadores de la penetración y similares.

Las composiciones de la presente invención también pueden formularse para la administración parenteral que incluye, pero sin limitarse a, inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden estar en la forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos. Dichas composiciones también pueden proporcionarse en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado que incluye, pero sin limitarse a, agua estéril, libre de pirógenos, WFI, y similares.

Las composiciones de la presente invención también pueden formularse como una preparación de depósito, que puede administrarse mediante implantación o mediante inyección intramuscular. Dichas composiciones pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (como una emulsión en un aceite aceptable, por ejemplo), resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles (como una sal poco soluble, por ejemplo).

Las composiciones de la presente invención también pueden formularse como una preparación de liposomas. Las preparaciones de liposomas pueden comprender liposomas que penetran las células de interés o el estrato córneo y se fusionan con la membrana celular lo que resulta en la administración de los contenidos del liposoma a la célula. Por ejemplo, pueden usarse los liposomas como los descritos en la patente de Estados Unidos núm. 5,077,211 de Yarosh, la patente de Estados Unidos núm. 4,621,023 de Redziniak y otros, o la patente de Estados Unidos núm. 4,508,703 de Redziniak y otros.

Una composición de la invención puede estar en la forma de unidades de dosificación sólidas como tabletas, (por ejemplo tabletas para suspensión, tabletas para suspensión bite, tabletas de dispersión rápida, tabletas masticables, tabletas efervescentes, tabletas de bicapa, etcétera), comprimidos oblongos, cápsulas (por ejemplo, una cápsula de gelatina blanda o una dura), polvo (por ejemplo un polvo envasado, un polvo dispensable o un polvo efervescente), pastillas, bolsitas, sellos, trocitos, pellets, gránulos, microgránulos, microgránulos encapsulados, formulaciones de polvo en aerosol, o cualquier otra forma de dosificación sólida adaptada razonablemente para una administración.

Las tabletas pueden prepararse de acuerdo con cualquiera de las muchas técnicas de farmacia relevantes, bien conocidas. En una modalidad, las tabletas u otras formas de dosificación sólidas pueden prepararse mediante procesos que emplean una combinación de métodos que incluye, sin limitación, (1) mezclado en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmedo, o (6) fusión.

Las etapas individuales en el proceso de granulación en húmedo de la preparación de tabletas típicamente incluyen molienda y tamizaje de los ingredientes, mezclado del polvo seco, masificación en húmedo, granulación y trituración final. La granulación en seco implica comprimir una mezcla en polvo en una tableta rugosa o "comprimido" en una prensa de tabletas rotativa de alta resistencia. Las tabletas se rompen después en partículas granulares mediante una operación de trituración, usualmente mediante su paso a través de un granulador de oscilación. Las etapas individuales incluyen mezclado de los polvos, compresión (precompresión) y trituración (reducción o granulación de las tabletas). Típicamente, no se incluye un aglutinante húmedo ni humedad en ninguna de las etapas.

En otra modalidad, las formas de dosificación sólidas pueden prepararse mediante mezclado de un antiestrógeno con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una mezcla de preformulación sustancialmente homogénea. La mezcla de preformulación puede subdividirse después y opcionalmente procesarse adicionalmente (por ejemplo, comprimirse, encapsularse, envasarse, dispersarse, etcétera) en cualquiera de las formas de dosificación deseadas.

Las tabletas comprimidas pueden prepararse mediante compactación de un polvo o composición de granulación de la invención. El término "tableta comprimida" generalmente se refiere a una tableta plana, no revestida, adecuada para su ingestión oral, preparada mediante una sola compresión o mediante golpeteo previo a la compactación seguido por una compresión final. Las tabletas de la presente invención pueden recubrirse o estar compuestas de cualquier otra manera para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de características mejoradas de manejo o almacenamiento. En una modalidad, cualquier recubrimiento de este tipo se seleccionará para no retrasar sustancialmente el inicio del efecto terapéutico de una composición de la invención tras la administración a un sujeto. El término "tableta para suspensión" como se usa en la presente se refiere a una tableta comprimida que se desintegra rápidamente después de colocarla en agua.

Las formas de dosificación líquidas adecuadas de una composición de la invención incluyen soluciones, suspensiones acuosas u oleosas, elixires, jarabes, emulsiones, formulaciones líquidas en aerosol, geles, cremas, ungüentos, etcétera. Dichas composiciones también pueden formularse como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso.

En una modalidad, las composiciones líquidas o semisólidas, tras el almacenamiento en un recipiente cerrado mantenido ya sea a temperatura ambiente, temperatura de refrigeración (por ejemplo aproximadamente 5 - 10 °C), o temperatura de congelación durante un periodo de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses, muestran al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 92,5 %, al menos aproximadamente 95 %, o al menos aproximadamente 97,5 % del compuesto antiestrógeno original presente en ellas.

Las composiciones de la invención pueden incluir, si se desea, uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente. El término "excipiente" en la presente significa cualquier sustancia, que no sea un agente terapéutico, usada como un portador o vehículo para el suministro de un agente terapéutico a un sujeto o añadido a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manejo o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una dosis unitaria de la composición. Los excipientes incluyen, a manera de ilustración y no de limitación, diluyentes, desintegrantes, agentes aglutinantes, adhesivos, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes modificadores de superficie o tensoactivos, fragancias, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos, conservantes, antioxidantes, adhesivos, agentes para ajustar el pH y la osmolaridad (por ejemplo, agentes tamponantes), conservantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes enmascaradores del sabor, colorantes o tintes, potenciadores de la penetración y sustancias que se añaden para mejorar la apariencia de la composición.

Los excipientes que se emplean opcionalmente en las composiciones de la invención pueden ser sólidos, semisólidos, líquidos o combinaciones de estos. Las composiciones de la invención que contienen excipientes pueden prepararse mediante cualquier técnica conocida de farmacia que comprende mezclar un excipiente con un fármaco o agente terapéutico.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más diluyentes aceptables farmacéuticamente como excipientes. Los diluyentes adecuados incluyen ilustrativamente, ya sea individualmente o en combinación, lactosa, que incluye lactosa anhidra y lactosa monohidrato; almidones, que incluyen almidón directamente comprimible y almidones hidrolizados (por ejemplo, Celutab™ y Emdex™); manitol; sorbitol; xilitol; dextrosa (por ejemplo, Cerelose™ 2000) y dextrosa monohidrato; fosfato de calcio dibásico dihidrato; diluyentes basados en sacarosa; azúcar de repostería; sulfato de calcio monobásico monohidrato; sulfato de calcio dihidrato; lactato de calcio trihidrato granular; dextratos; inositol; sólidos de cereales hidrolizados; amilosa; celulosas que incluyen celulosa microcristalina, fuentes con calidad de alimento de celulosa α y amorfa (por ejemplo, Rexcel™) y celulosa en polvo; carbonato de calcio; glicina; bentonita; polivinilpirrolidona; y similares. Dichos diluyentes, si están presentes, constituyen en total aproximadamente 5 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 10 % a

aproximadamente 85 %, o aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, del peso total de la composición. Cualquier diluyente o diluyentes seleccionados preferentemente muestran propiedades adecuadas de flujo y, cuando se desean tabletas, capacidad de compresión.

- 5 El uso de celulosa microcristalina extragranular (es decir, celulosa microcristalina añadida a una composición granulada húmeda después de una etapa de secado) puede usarse para mejorar la dureza (para las tabletas) y/o el tiempo de desintegración.

10 Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más desintegrantes aceptables farmacéuticamente como excipientes, particularmente para formulaciones para tabletas, cápsulas u otros sólidos. Los desintegrantes adecuados incluyen, ya sea individualmente o en combinación, almidones, que incluyen almidón glicolato de sodio (por ejemplo, Explotab™ de PenWest) y almidones de maíz pregelatinizados (por ejemplo, National™ 1551, National™ 1550, y Colocorn™ 1500), arcillas (por ejemplo, Veegum™ HV), celulosas como celulosa purificada, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, 15 croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol™ de FMC), alginatos, crospovidona, y gomas como gomas de agar, guar, xantana, algarroba, karaya, pectina y tragacanto.

20 Los desintegrantes pueden añadirse en cualquier etapa adecuada durante la preparación de la composición, particularmente antes de una etapa de granulación o durante una etapa de lubricación antes de la compresión. Dichos desintegrantes, si están presentes, constituyen en total aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 30 %, aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 10 %, o aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 5 %, del peso total de la composición.

25 Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más agentes aglutinantes o adhesivos farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para formulaciones de tabletas. Dichos agentes aglutinantes y adhesivos imparten preferentemente una cohesión suficiente al polvo que se está comprimiendo en tabletas para permitir operaciones de procesamiento normales tales como dimensionamiento, lubricación, compresión y envasado, pero todavía permiten que la tableta se desintegre y la composición se absorba tras la ingestión. Los agentes aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, ya sea individualmente o en combinación, 30 acacia; tragacanto; sacarosa; gelatina; glucosa; almidones tales como, pero no limitados a, almidones pregelatinizados (por ejemplo, National™ 1511 y National™ 1500); celulosas tales como, pero no limitadas a, metilcelulosa y carmelosa sódica (por ejemplo, Tylose™); ácido algínico y sales de ácido algínico; silicato de magnesio y aluminio; PEG; goma de guar; ácidos polisacáridos; bentonitas; povidona, por ejemplo povidona K-15, K-30 y K-29/32; polimetacrilatos; HPMC; hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel™); y etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel™). Dichos agentes aglutinantes y/o adhesivos, si están presentes, constituyen en total aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 25 %, aproximadamente 0,75 % a aproximadamente 15 %, o aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, del peso total de la composición.

40 Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más agentes humectantes aceptables farmacéuticamente como excipientes. Los ejemplos no limitantes de tensoactivos que pueden usarse como agentes humectantes en composiciones de la invención incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, dioctil sulfosuccinato de sodio, éteres polioxietilén alquilfenílicos, por ejemplo nonoxinol 9, nonoxinol 10, y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos y aceites de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo mono- y 45 diglicéridos de polioxietileno (8) caprílico/cáprico (por ejemplo, Labrasol™ de Gattefosse), polioxietileno (35) aceite de ricino y polioxietileno (40) aceite de ricino hidrogenado; éteres polioxietilén alquílico, por ejemplo éter polioxietileno (20) cetosteárilico, ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno (40), ésteres de polioxietileno y sorbitán, por ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween™ 80 de ICI), ésteres de propilenglicol y ácido graso, por ejemplo laurato de propilenglicol (por ejemplo, Lauroglycol™ de Gattefosse), laurilsulfato de sodio, ácidos grasos y sales de estos, por ejemplo ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina, ésteres de glicerilo y ácido graso, por ejemplo monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitán, por ejemplo monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán, tiloxapol, y mezclas de estos. Dichos agentes humectantes, si están presentes, constituyen en total 50 aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 15 %, aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 10 %, o aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, del peso total de la composición.

60 Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más lubricantes aceptables farmacéuticamente (que incluyen antiadherentes y/o deslizantes) como excipientes. Los lubricantes adecuados incluyen, ya sea individualmente o en combinación, behapato de glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888); ácido esteárico y sales de este, que incluyen magnesio (estearato de magnesio), estearatos de calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato de sodio; laurilsulfato de sodio; y laurilsulfato de magnesio. Dichos lubricantes, si están presentes, constituyen en total aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,2 % a 65 aproximadamente 8 %, o aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 %, del peso total de la composición.

5 Los antiadherentes adecuados incluyen talco, almidón de maíz, DL-leucina, laurilsulfato de sodio y estearatos metálicos. El talco es un antiadherente o deslizante usado, por ejemplo, para reducir la adherencia de la formulación a las superficies de equipos y además para reducir la estática en la mezcla. Uno o más antiadherentes, si están presentes, constituyen aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 %, o aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 %, del peso total de la composición.

10 Los deslizantes pueden usarse para promover el flujo de polvo de una formulación sólida. Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, almidón, talco, fosfato de calcio tribásico, celulosa en polvo y trisilicato de magnesio. El dióxido de silicio coloidal se prefiere particularmente.

15 Las composiciones de la presente invención pueden comprender uno o más agentes antiespumantes. La simeticona es un agente antiespumante ilustrativo. Los agentes antiespumantes, si están presentes, constituyen aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 2 %, o aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 1 %, del peso total de la composición.

20 Los antioxidantes ilustrativos para usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, metabisulfito de potasio, y similares. Uno o más antioxidantes, si se desea, típicamente están presentes en una composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2,5 %, por ejemplo aproximadamente 0,01 %, aproximadamente 0,05 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1,5 %, aproximadamente 1,75 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,25 %, o aproximadamente 2,5 %, en peso.

25 En diversas modalidades, las composiciones de la invención pueden comprender un conservante. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, metil, etil, propil o butilparabeno, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, bencetonio, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico o combinaciones de estos. Típicamente, el conservante opcional está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 % o aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2,5 %, en peso.

30 En una modalidad, las composiciones de la invención opcionalmente comprenden un agente tamponante. Los agentes tamponantes incluyen agentes que reducen los cambios de pH. Las clases ilustrativas de agentes tamponantes para usar en diversas modalidades de la presente invención comprenden una sal de un metal del Grupo IA que incluye, por ejemplo, una sal de bicarbonato de un metal del Grupo IA, una sal de carbonato de un metal del Grupo IA, un agente tamponante de metales alcalinos o alcalinotérreos, un agente tamponante de aluminio, un agente tamponante de calcio, un agente tamponante de sodio, o un agente tamponante de magnesio.
35 Los agentes tamponantes adecuados incluyen carbonatos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos, succinatos de cualquiera de los anteriores, por ejemplo fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato y carbonato de sodio o potasio.

40 Los ejemplos no limitantes de agentes tamponantes adecuados incluyen hidróxido de aluminio, magnesio, glicinato de aluminio, acetato de calcio, bicarbonato de calcio, borato de calcio, carbonato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, hidróxido de calcio, lactato de calcio, ftalato de calcio, fosfato de calcio, succinato de calcio, tartrato de calcio, fosfato de sodio dibásico, hidrógeno fosfato dipotásico, fosfato dipotásico, hidrógeno fosfato disódico, succinato disódico, gel de hidróxido de aluminio seco, acetato de magnesio, aluminato de magnesio, borato de magnesio, bicarbonato de magnesio, carbonato de magnesio, citrato de magnesio, gluconato de magnesio, hidróxido de magnesio, lactato de magnesio, metasilicato aluminato de magnesio, óxido de magnesio, ftalato de magnesio, fosfato de magnesio, silicato de magnesio, succinato de magnesio, tartrato de magnesio, acetato de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, borato de potasio, citrato de potasio, metafosfato de potasio, ftalato de potasio, fosfato de potasio, polifosfato de potasio, pirofosfato de potasio, succinato de potasio, tartrato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio, gluconato de sodio, hidrógeno fosfato de sodio, hidróxido de sodio, lactato de sodio, ftalato de sodio, fosfato de sodio, polifosfato de sodio, pirofosfato de sodio, sesquicarbonato de sodio, succinato de sodio, tartrato de sodio, tripolifosfato de sodio, hidrotalcita sintética, pirofosfato de tetrapotasio, pirofosfato tetrasódico, fosfato tripotásico, fosfato trisódico, y trometamol. (Basado en parte en la lista proporcionada en The Merck Index, Merck & Co. Rahway, N.J. (2001)). Además, las combinaciones o mezclas de cualquiera de dos o más de los agentes
50 tamponantes mencionados anteriormente pueden usarse en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. Uno o más agentes tamponantes, si se desea, están presentes en las composiciones de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % o aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 3 %, en peso.

60 En diversas modalidades, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes que aumentan la viscosidad. Los agentes ilustrativos que aumentan la viscosidad incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, carragenina, carbopol, y/o combinaciones de estos. Típicamente, uno o más agentes que aumentan la viscosidad, si se desea, están presentes en las composiciones de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, o aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, en peso.
65

- En diversas modalidades, las composiciones de la invención comprenden un "agente organoléptico" para mejorar las propiedades organolépticas de la composición. El término "agente organoléptico" en la presente se refiere a cualquier excipiente que pueda mejorar el sabor u olor, o ayudar a enmascarar un sabor u olor desagradable de una composición de la invención. Dichos agentes incluyen edulcorantes, agentes saborizantes y/o agentes enmascaradores del sabor. Los edulcorantes y/o agentes saborizantes adecuados incluyen cualquier agente que endulce o proporcione sabor a una composición farmacéutica. Los agentes organolépticos opcionales están presentes típicamente en una composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml a 5 mg/ml o aproximadamente 1 mg/ml.
- Los edulcorantes o agentes saborizantes ilustrativos incluyen, sin limitación, jarabe de acacia, anetol, aceite de anís, elixir aromático, benzaldehído, elixir de benzaldehído, ciclodextrinas, alcaravea, aceite de alcaravea, aceite de cardamomo, semillas de cardamomo, alcohol de cardamomo, tintura de cardamomo, jugo de cereza, jarabe de cereza, canela, aceite de canela, agua de canela, ácido cítrico, jarabe de ácido cítrico, aceite de clavo, cacao, jarabe de cacao, aceite de cilantro, dextrosa, eriodictyon, extracto fluido de eriodictyon, jarabe de eriodictyon, aromático, etilacetato, etil vanilina, aceite de hinojo, jengibre, extracto fluido de jengibre, oleoresina de jengibre, dextrosa, glucosa, azúcar, maltodextrina, glicerina, glycyrrhiza, elixir de glycyrrhiza, extracto de glycyrrhiza, extracto puro de glycyrrhiza, extracto fluido de glycyrrhiza, jarabe de glycyrrhiza, miel, elixir isoalcohólico, aceite de lavanda, aceite de limón, tintura de limón, manitol, salicilato de metilo, aceite de nuez moscada, naranja amarga, elixir, naranja amarga, aceite, aceite de flores de naranjo, agua de flores de naranjo, aceite de naranja, cáscara de naranja, amargo, cáscara de naranja dulce, tintura, alcohol de naranja, jarabe de naranja, menta, aceite de menta, alcohol de menta, agua de menta, alcohol feniletílico, jugo de frambuesa, jarabe de frambuesa, aceite de romero, aceite de rosa, agua de rosas, más fuerte, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, jarabe de zarzaparrilla, zarzaparrilla, solución de sorbitol, hierbabuena, aceite de hierbabuena, sacarosa, sucralosa, jarabe, aceite de tomillo, bálsamo del tolú, jarabe de bálsamo del tolú, vainilla, tintura de vainilla, vanilina, jarabe de cereza silvestre, o combinaciones de estos.
- Los agentes enmascaradores del sabor ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas, emulsiones de ciclodextrinas, partículas de ciclodextrinas, complejos de ciclodextrinas, o combinaciones de estos.
- Los agentes de suspensión ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, jarabe de sorbitol, metil celulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio, y grasas comestibles hidrogenadas.
- Los agentes emulsionantes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, lecitina, monooleato de sorbitán y acacia. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites comestibles, aceite de almendra, aceite de coco dividido, ésteres oleosos, propilenglicol y alcohol etílico.
- Los excipientes anteriores pueden tener múltiples roles como se conoce en la técnica. Por ejemplo, el almidón puede servir como un relleno así como un desintegrante. La clasificación de los excipientes anteriores no debe interpretarse como limitante de ninguna manera.
- Las composiciones de la presente invención pueden administrarse de cualquier manera que incluye, pero sin limitarse a, administración oral, parenteral, sublingual, transdérmica, rectal, transmucosal, tópica, por medio de inhalación, por medio de administración bucal, o combinaciones de estas. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal, intraarticular, intracisternal e intraventricular.
- Una cantidad con eficacia terapéutica de la composición necesaria para usar en la terapia varía con la cantidad de tiempo en que se desee la actividad, y la edad y la afección del paciente que va a tratarse, entre otros factores, y finalmente está determinada por el médico asistente. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento en seres humanos típicamente están en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg por día, por ejemplo aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por día o aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 µg/kg por día. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 1 a 100 mg, preferentemente de aproximadamente 2 a 80 mg. El régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. La dosis deseada puede administrarse convenientemente en una dosis única, o como dosis múltiples administradas en intervalos adecuados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.
- Ilustrativamente, una composición de la invención puede administrarse a un sujeto para proporcionar al sujeto un antiestrógeno en una cantidad de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, por ejemplo aproximadamente 1 µg/kg, aproximadamente 25 µg/kg, aproximadamente 50 µg/kg, aproximadamente 75 µg/kg, aproximadamente 100 µg/kg, aproximadamente 125 µg/kg, aproximadamente 150 µg/kg, aproximadamente 175 µg/kg, aproximadamente 200 µg/kg, aproximadamente 225 µg/kg, aproximadamente 250 µg/kg, aproximadamente 275 µg/kg, aproximadamente 300 µg/kg, aproximadamente 325 µg/kg, aproximadamente 350 µg/kg, aproximadamente 375 µg/kg, aproximadamente 400 µg/kg, aproximadamente 425 µg/kg, aproximadamente 450 µg/kg, aproximadamente 475 µg/kg, aproximadamente 500 µg/kg, aproximadamente 525 µg/kg, aproximadamente 550 µg/kg, aproximadamente 575 µg/kg, aproximadamente 600 µg/kg, aproximadamente 625

5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 650 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 675 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 725 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 775 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 825 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 850 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 875 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 925 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 950 $\mu\text{g}/\text{kg}$, aproximadamente 975 $\mu\text{g}/\text{kg}$ o aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal.

10 En una modalidad preferida, las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden trans-clomifeno en una dosificación entre un mg a aproximadamente 200 mg (aunque la determinación de las dosificaciones óptimas está dentro de las habilidades del experto en la técnica). La composición puede comprender trans-clomifeno a una dosificación de aproximadamente 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg o entre ellos.

15 Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse a largo plazo. En relación con esto, las composiciones pueden administrarse durante un periodo de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 o más días. Las composiciones pueden administrarse además por un periodo de administración de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses. Las composiciones pueden administrarse además por un periodo de administración de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más años. Durante el periodo de administración, la composición puede administrarse diariamente o periódicamente tal como en días alternos y similares.

20 Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse de manera intermitente. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse durante un periodo de administración de 1, 2, 3, 4, 5 o más semanas, seguido por un periodo de suspensión, seguido por un periodo de administración de 1, 2, 3, 4, 5 o más semanas, y así sucesivamente.

25 Los siguientes ejemplos tienen propósitos de ilustrar la invención y no están destinados a limitar el alcance de la invención como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

30 Ejemplo 1

Efectos del clomifeno y sus isómeros sobre la testosterona sérica y el colesterol en babuinos machos

35 Los babuinos machos adultos recibieron una administración de 1,5 mg/kg de Clomid (citrato de clomifeno), Enclomid (trans-clomifeno) o Zuclomid (cis-clomifeno) durante 12 días consecutivos. Las muestras analizadas fueron de suero extraído en el día del primer tratamiento antes de ser administrados con el artículo de prueba (día 0), después de 12 días de tratamiento (día 12) y 7 días después del último tratamiento (final o reposo).

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

45 Hubo un aumento significativo en la testosterona sérica total en el grupo que recibió Enclomid. Ver la tabla 1. No hubo diferencias entre los grupos en el periodo inicial o en el día 0. Tampoco hubo diferencias entre los tres grupos 7 días después del tratamiento (el periodo de reposo). Sin embargo, Enclomid produjo mayores niveles de testosterona en comparación con Clomid y Zuclomid en el día 6 ($p = 0,03$ y $p = 0,00002$ respectivamente) y en comparación con Zuclomid en el día 12 ($p = 0,047$). Zuclomid claramente no aumentó la testosterona sérica total en ningún grado. En comparación con los animales que recibieron Enclomid, los animales que recibieron Clomid mostraron niveles de testosterona total más variables en el día 6 y más tarde como puede valorarse por sus coeficientes de variación. Cuando se observa el curso temporal de los efectos (Figura 3), se determinó que solo Enclomid aumentó significativa y estadísticamente la testosterona sérica total en los días 6 y 12 en comparación con los valores iniciales o del día 0. Además, el cese del tratamiento con Enclomid, dio como resultado una caída significativa en el nivel de testosterona sérica total entre el día 12 y el día 18 (reposo). Esto indica que Enclomid se elimina fácilmente de la circulación de acuerdo con la eliminación metabólica observada para Enclomid en seres humanos. Enclomid fue claramente mejor y más consistente que el propio Clomid y Zuclomid no fue eficaz.

Tabla 1 – Niveles de testosterona sérica (ng/dl)

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

No se registraron cambios en LH o FSH en suero. La relación de la testosterona sérica total con LH siguió el mismo patrón que la testosterona sérica total, lo que sugiere ausencia de dependencia (datos no mostrados). Tampoco hubo cambios en el peso corporal durante el estudio de 12 días. Hubo una disminución en la prolactina sérica (PRL) durante el estudio en el grupo que recibió Enclomid, lo que sugiere un efecto de antiestrógeno que se ha descrito en parte (Ben- Jonathan y Hnasko, 2001) y se espera sobre la base del hecho de que con el envejecimiento de los hombres, la testosterona disminuye y la prolactina aumenta (Feldman y otros, 2002).

2. Efectos sobre los niveles de colesterol

El tratamiento con Enclomid tendió a disminuir el colesterol en suero y Zuclomid tendió a aumentar el mismo parámetro. El análisis preliminar indicó que los cambios en los niveles de colesterol no fueron estadísticamente significativos y que los cambios estaban dentro del intervalo normal. Debido a la tendencia observada de que los dos isómeros demuestran efectos contrarios sobre los niveles de colesterol durante un periodo de tiempo corto, se realizaron otros análisis.

Un análisis detallado indicó que Enclomid dio como resultado un 8 % de disminución en los niveles séricos de colesterol. Por el contrario, el tratamiento con Zuclomid dio como resultado un aumento del 22 % en los niveles séricos de colesterol. El tratamiento con Clomid dio como resultado un ligero aumento en los niveles séricos de colesterol. El efecto contrario de Enclomid y Zuclomid sobre los niveles séricos de colesterol no es inesperado dado el hecho de que los isómeros tienen, alternativamente, actividad de agonista o antagonista de estrógenos. Estos resultados indican que Enclomid puede usarse para el tratamiento de pacientes con niveles altos de colesterol. Estos resultados indican, además, que Enclomid puede ser más benigno que Zuclomid con respecto al colesterol en suero si se usa de manera crónica para aumentar los niveles de testosterona.

3. Efectos sobre los parámetros de química clínica

Los valores medios para cada parámetro no difirieron entre los tres grupos para ningún parámetro de prueba al inicio del estudio según se determinó mediante ANOVA o mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Todos los grupos mostraron valores normales en cada parámetro excepto (1) el sodio sérico; un parámetro calculado relacionado, la brecha aniónica, que estuvo baja para los nueve babuinos a lo largo del ensayo; (2) glucosa en suero; y (3) BUN que

estuvo alto en el día 0 para el grupo que sería tratado con Enclomid. En el día 12 de tratamiento y 7 días después del tratamiento (reposo), no hubo diferencias entre los grupos para ningún parámetro excepto la brecha aniónica que mostró que los grupos de Clomid y Zuclomid tuvieron menores valores que el grupo de Enclomid. Los valores del sodio sérico y la brecha aniónica parecen ser anomalías asociadas con este grupo de babuinos.

5 Se registraron efectos sustantivos sobre la población de glóbulos rojos con Enclomid y Zuclomid y sobre el hematocrito con Zuclomid. Todos los compuestos disminuyeron la concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC) ya sea en el día 0 o en el criterio de valoración. Sin cambio en la hemoglobina corpuscular media (MCH) y un aumento en el volumen corpuscular medio (MCV), la disminución de MCHC es predecible. Aunque podría esperarse que la testosterona aumente el hematocrito, solo el tratamiento con Zuclomid, que no aumentó la testosterona sérica total, demostró una diferencia estadística. Claramente, en los hombres en un ensayo clínico que usa Zuclomid deben controlarse las características de su población de glóbulos rojos. Podría predecirse que Enclomid tenga menos de un efecto.

15 Parece haber un claro efecto del tratamiento con Enclomid en 12 días sobre las plaquetas aunque los valores encontrados se mantuvieron dentro del intervalo normal. Algo a considerar aquí es el dimorfismo sexual en los conteos de plaquetas entre babuinos machos y hembras (279 para machos frente a 348 para hembras). Esto probablemente se deba a las hormonas. Dado que el grupo de Enclomid demostró un aumento de la testosterona, la disminución del conteo de plaquetas puede ser secundaria al cambio en la testosterona en este grupo. Además, el tratamiento con Enclomid llevó el conteo de plaquetas a su nivel normal en machos desde el nivel del día 0 que fue el extremo mayor del intervalo normal para este grupo. Enclomid no necesariamente predeciría un efecto perjudicial sobre las plaquetas.

25 El citrato de clomifeno, el Enclomid y el Zuclomid todos tuvieron efectos sobre la población de glóbulos blancos (WBC), lo más sorprendente fue encontrar que Enclomid aumentó los conteos de linfocitos y eosinófilos. Los efectos no son tan directos como parecen ser. Parece haber un fuerte efecto de Enclomid sobre la disminución del por ciento de granulocitos en la sangre. Los efectos son muy fuertes después del periodo de reposo de 7 días cuando los valores disminuyen por debajo del intervalo normal. (Este curso temporal podría reflejar el tiempo relativamente largo requerido para afectar el cambio en la población de WBC). Hay poco dimorfismo sexual en los babuinos con respecto a las poblaciones de glóbulos blancos, por lo que es más probable que los efectos se deban al compuesto en sí mismo que a los cambios en la testosterona. Sin embargo, cuando observamos el conteo de granulocitos calculado mediante el conteo de WBC, no encontramos diferencias en el conteo de granulocitos debido a ningún compuesto. Concomitantemente, la historia de los linfocitos es la más interesante. Tanto el conteo como el por ciento de linfocitos en la población aumenta con el tratamiento de Enclomid. Mientras que los valores medios del por ciento de linfocitos permanecen en el intervalo normal, dada la tendencia de aumento en el conteo de WBC, el efecto neto es un aumento en el conteo de linfocitos con Enclomid. El resultado de eosinófilos es análogo. Existe una clara implicación para tratar a los hombres que tienen linfocitos bajos, tal como los hombres que son positivos para el HIV. Dado que es poco probable que Enclomid disminuya los linfocitos sobre la base de este resultado, se podría considerar su uso en la población de hombres con SIDA. Estas personas a menudo son tratadas con agentes destinados a aumentar la testosterona debido a los efectos de desgaste de la enfermedad. La baja toxicidad hepática y renal y los efectos favorables sobre el colesterol y los lípidos también son atributos muy favorecidos para cualquier medicamento destinado a los hombres positivos para el VIH que ya están comprometidos por su enfermedad.

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

50 No se observan efectos claramente adversos en la función hepática según lo juzgado por las enzimas AST y ALT. La tendencia en estos valores fue una disminución con el tratamiento. Un aumento en el nivel de enzimas en el suero indicaría daño hepático. ALT/SGPT estuvo fuera del intervalo bajo al final del estudio para el grupo con Clomid, aunque las diferencias durante el periodo de tratamiento no fueron estadísticamente significativas. Los cambios con Enclomid y Zuclomid estuvieron dentro del intervalo normal. La AST está deprimida en el embarazo; por lo tanto, se podría racionalizar la acción de un agonista de estrógeno como Zuclomid para reducir el nivel de AST marginal. La fosfatasa alcalina (ALP) también se encuentra en el hígado y se eleva en varios estados patológicos. La disminución de ALP argumenta aún más contra el daño hepático. No hubo cambios en la albúmina sérica, también un producto hepático. Una fuerte supresión de la albúmina sérica durante un periodo de tiempo prolongado podría contribuir a los niveles de hormonas esteroides libres en suero en los humanos, aunque la globulina fijadora de hormonas sexuales desempeña un papel más importante. Como resultado final, ninguno de los compuestos podría estar relacionado con daño hepático sobre la base de los parámetros analizados.

La actividad osteoblástica y las enfermedades óseas están acompañadas por altos valores séricos de ALP. La ALP no se elevó después del tratamiento con Zuclomid y su valor disminuyó después del tratamiento con Enclomid. Las tendencias predecirían un resultado más benigno para el uso de Enclomid en comparación con Zuclomid.

65

Aunque BUN y BUN/creatinina se modificaron durante el estudio en los grupos de Clomid y Enclomid, la falta de un cambio definitivo en la creatinina argumenta contra la disfunción renal. Una pérdida de la capacidad de filtración glomerular daría lugar a un aumento de BUN. La disminución de BUN se produce en los seres humanos debido a una mala nutrición (no probable en un ambiente controlado) o una alta ingesta de líquidos (probablemente acompañada de edema). Además, a pesar de un aumento en la testosterona sérica total entre el día 0 y el día 12 con Enclomid, no hubo diferencias entre los valores de creatinina sérica, lo que es un argumento contra un aumento en la masa muscular durante este corto intervalo de tiempo.

Los niveles de sodio en suero fueron menores que los valores de referencia para todos los animales a lo largo del estudio. El dióxido de carbono en suero fue mayor que los valores de referencia en el día 12 para los grupos con Clomid y Zuclomid. La brecha aniónica sérica fue menor para todos los animales a lo largo del estudio, en paralelo con los resultados de sodio. Enclomid aumentó este parámetro hacia los valores normales. Los desequilibrios electrolíticos detectados en los animales de prueba a lo largo de todos los períodos de tratamiento siguen siendo imprecisos, pero podrían ser parte del mismo fenómeno de alteración de fluidos que sugieren los resultados de BUN.

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

Enclomid pareció ser relativamente benigno en todos los aspectos en comparación con Zuclomid y, con frecuencia, incluso con Clomid. Esto es particularmente cierto cuando se tiene en cuenta la tendencia de Enclomid a reducir el colesterol y las enzimas hepáticas a diferencia de la tendencia de Zuclomid a elevar los mismos parámetros. La sorprendente tendencia de que Enclomid aumente el conteo de linfocitos puede ser útil para los hombres con SIDA si se puede demostrar que la subpoblación de linfocitos CD4+ no se reduce o aumenta.

Ejemplo 2

Método para tratar la alteración de la glucosa en ayunas en hombres mediante la administración de trans-clomifeno y mezclas de trans-clomifeno y cis-clomifeno en proporciones mayores que 71/29

Los individuos masculinos estuvieron en ayuno nocturno de 8 a 12 horas, después de lo cual se toman muestras de sangre de los individuos masculinos y se miden los niveles de glucosa en sangre en ayunas.

Los individuos masculinos con niveles de glucosa en sangre en ayunas entre 110 y 125 mg/dl reciben dosificaciones diarias de 1,5 mg/kg de clomifeno, en donde la relación de trans-clomifeno a cis-clomifeno es mayor que 71/29. Los niveles de glucosa en sangre en ayunas se controlan a intervalos regulares de manera que la cantidad de dosificación y la frecuencia de las dosificaciones pueden ajustarse para lograr niveles terapéuticos de glucosa en sangre en ayunas en el sujeto.

Ejemplo 3

Método para tratar la resistencia a la insulina en hombres mediante la administración de trans-clomifeno y mezclas de trans-clomifeno y cis-clomifeno en proporciones mayores a 71/29

La sensibilidad a la insulina se evalúa en individuos masculinos, por ejemplo, mediante el uso de la prueba de pinza hiperinsulinémica-euglucémica como se describe en Defronzo y otros, *Am. J. Physiol.* 237:E214-E223 (1979) y/o la evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina (HOMA-IR) como se describe en Matthews y otros, *Diabetologia.* 28:412-419 (1985).

Los individuos varones con resistencia a la insulina se administran con dosificaciones diarias de 1,5 mg/kg de clomifeno, en donde la relación de trans-clomifeno a cis-clomifeno es mayor que 71/29. La sensibilidad a la insulina se controla a intervalos regulares, de modo que la cantidad de dosificación y la frecuencia de dosificación pueden ajustarse para lograr aumentos terapéuticos en la sensibilidad a la insulina en el sujeto.

Ejemplo 4

Comparación de Androxal™ con Androgel®

Un estudio de reto controlado con placebo se realizó en el Centro de Investigaciones Clínicas Advanced Biological Research, Inc. (ABR) en Hackensack, Nueva Jersey para comparar Androxal™ administrado oralmente (trans-clomifeno) con Androgel® en hombres hipogonadales. Androgel® (Solvay Pharmaceuticals, Inc.) consiste en una crema que administra testosterona exógena en una matriz transdérmica.

El estudio reclutó a 62 hombres hipogonadales con niveles de testosterona inferiores a 300 ng/dl (normal 298-1034 ng/dl) que se asignaron al azar en 6 brazos diferentes, tres dosis de Androxal™ (12,5 mg, 25 mg, y 50 mg), placebo, y dosis altas y bajas de Androgel®. La mitad de los hombres en cada uno de los brazos de Androxal™ y placebo fueron asignados al azar en cohortes que se sometieron a sesiones en la clínica los días 1 y 14 para determinar los parámetros farmacocinéticos para Androxal™, así como los cambios cíclicos en la testosterona. Las dosis de placebo y Androxal™ se administraron a doble ciegas. La crema de Androgel® se administró de forma abierta. La mitad de los pacientes con Androgel® se sometieron a sesiones en la clínica similares a los otros pacientes en el estudio. Después de dos semanas de exposición al fármaco, a los pacientes se les dio seguimiento durante otros siete a diez días para determinar el estado de sus niveles de testosterona. No se observaron efectos secundarios en los brazos del estudio con Androxal™ o Androgel® que fueran diferentes al placebo.

1. Efectos sobre los niveles de testosterona

Todas las dosis de Androxal™ o Androgel® produjeron cambios estadísticamente significativos en la testosterona con relación a los niveles iniciales de testosterona (Figura 5). Las dosis baja, media y alta de Androxal™ lograron aumentos medios de 169, 247, y 294 ng/dl respectivamente, mientras que las de Androgel® 5G, la dosis más baja aprobada, y Androgel® 1OG, la dosis más alta aprobada, produjeron cambios con respecto a los iniciales que fueron 212 y 363 ng/dl. Estos valores fueron estadísticamente indistinguibles de los cambios logrados con Androxal™. Esta incapacidad para demostrar diferencias entre Androxal™ y Androgel® parece ser el producto de los resultados altamente variables encontrados cuando se usa Androgel®. Por ejemplo la dosis de 50 mg de Androxal™ aumentó la testosterona total media a 589 ± 172 ng/dl después de 15 días, un coeficiente de variación (CV) de 29 % y similar al grupo placebo (36 %). Por otra parte Androgel® 5G y 1OG produjeron valores medios de testosterona total de 473 ± 289 ng/dl y 608 ± 323 ng/dl, con CV de 61 % y 53 % respectivamente.

Después de 14 días de terapia con Androxal™ todas las dosis se asociaron con un patrón diurno de testosterona total similar al grupo placebo, es decir un pico en la mañana, una depresión al mediodía y un aumento durante la noche. Sin estar limitados por la teoría, este patrón puede deberse al modo de acción de Androxal™, que parece estar mediado a través de efectos en el eje hipotalámico-hipofisario como se muestra más adelante. El patrón diurno para los hombres con Androgel® fue casi plano. Sin embargo, los picos en la testosterona total para Androgel® se asociaron con la dosificación y con frecuencia excedieron el nivel alto normal de 1034 ng/dl. Ciertos individuos con Androgel® 1OG fueron capaces de lograr niveles máximos de testosterona total de más de 2500 ng/dl.

Es interesante señalar que, el nivel de testosterona sérica total en el periodo de seguimiento (es decir, 7-10 días después del cese del tratamiento oral diario) inesperadamente permaneció alto después del tratamiento con Androxal™. Además, los niveles séricos de testosterona total fueron significativamente mayores con la dosis más alta de Androxal™ en comparación con la dosis alta de AndroGel® 1 % ($p = 0,017$, prueba t).

2. Efectos sobre los niveles de LH y FSH

El tratamiento con Androxal™ produjo un aumento estadísticamente significativo en los niveles séricos de LH en los sujetos masculinos hipogonadales (Figura 6). Como en el caso de la testosterona sérica total hubo una continuidad inesperada en el nivel de LH en suero en el periodo de seguimiento (es decir, 7-10 días después del cese del tratamiento oral diario) donde los niveles permanecieron altos para las tres dosis de Androxal™. Por comparación, el tratamiento con AndroGel® inicialmente disminuyó LH y después del cese hubo una recuperación aparente hacia los niveles previos al tratamiento.

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

3. Efectos sobre otros parámetros de química clínica

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

Los resultados de los parámetros de química clínica también indicaron, inesperadamente, que los hombres que tomaron Androxal™ experimentaron una reducción no dependiente de la dosis en los triglicéridos. La reducción en los triglicéridos promedió una disminución de 19,1 % después de dos semanas de terapia. Esto se compara con una

reducción del 5,9 % para el grupo placebo y aumentos del 0,3 % y 22 % para el Androgel® 5G y 10G respectivamente.

4. Análisis

Sobre la base de este estudio inferimos una serie de posibles ventajas para Androxal™ como terapia potencial. Androxal™ parece elevar la testosterona total al intervalo normal de una manera muy consistente sin picos anormalmente altos en la testosterona sérica. Además, el uso de trans-clomifeno para tratar a los hombres que sufren hipogonadismo secundario ofrece un nuevo enfoque que podría compensar posiblemente uno de los principales efectos secundarios de las terapias exógenas como Androgel®. Las terapias exógenas proporcionan una retroalimentación negativa, lo que detiene la producción de FSH y LH. La FSH es una hormona reproductiva esencial y en el hombre estimula la espermatogénesis. La exposición a largo plazo a la testosterona exógena, como resultado de sus efectos sobre la producción de FSH, causa una reducción en la síntesis de espermatozoides, lo que lleva a un potencial de infertilidad transitoria debido a un conteo bajo de espermatozoides y, por lo tanto, a una contracción de los testículos, ya que el volumen de los testículos está relacionado con el nivel de espermatogénesis dentro de los túbulos seminíferos. El aumento en los niveles de FSH también indica que Androxal™ puede usarse para tratar la infertilidad en varones, incluidos los varones hipogonadales. Además, los efectos extendidos de Androxal™ sobre la testosterona sérica, los niveles de FSH y LH indican que se puede administrar Androxal™ con dosis u horarios modificados, lo que permite incluso un tratamiento no diario o episódico.

Ejemplo 5

Efecto de trans-clomifeno sobre los niveles de glucosa en ayunas

Se llevó a cabo un estudio controlado con placebo para determinar los efectos de Androxal™ administrado por vía oral (trans-clomifeno) y Androgel® sobre los niveles de glucosa en sangre. Androgel® (Solvay Pharmaceuticals, Inc.) consiste en una crema que administra testosterona exógena en una matriz transdérmica.

El estudio reclutó hombres hipogonadales (testosterona inferior a 300 ng/dl) con un amplio intervalo de índices de masa corporal (IMC). Los pacientes se distribuyeron al azar en 3 brazos diferentes, dosis de 50 mg de Androxal™, placebo, y dosis alta de Androgel®. Las dosis de placebo y Androxal™ se administraron a doble ciegas. La crema de Androgel® se administró de forma abierta. Los niveles de glucosa en ayunas se controlaron en los pacientes inmediatamente antes del tratamiento (inicio) y a intervalos regulares durante el estudio. No se observaron efectos secundarios en los brazos del estudio con Androxal™ o Androgel® que fueran diferentes al placebo.

La figura 8 representa los niveles iniciales de glucosa en sangre de cada grupo de tratamiento. Los pacientes en cada grupo de tratamiento se separan en el gráfico de acuerdo con el IMC. Las barras sombreadas oscuras representan la glucosa en sangre inicial en los pacientes en cada grupo de tratamiento con un IMC > 26 (EP300). Las barras sombreadas claras representan la glucosa en sangre inicial en los pacientes en cada grupo de tratamiento con un IMC <27. Como puede observarse en la figura 8, la glucosa en sangre inicial en los pacientes con IMC > 26 estuvo significativamente elevada en todos los grupos de tratamiento respecto a los pacientes con IMC < 27.

La figura 9 representa los cambios en la glucosa sérica con relación a los valores iniciales en el grupo de tratamiento con Androxal. Los pacientes se separan en el gráfico de acuerdo con el IMC. Las barras sombreadas oscuras representan los cambios en la glucosa sérica con relación a los valores iniciales en los pacientes con un IMC > 26 (EP300). Las barras sombreadas claras representan los cambios en la glucosa sérica con relación a los valores iniciales en los pacientes con un IMC <27. Como se puede observar en la figura 9, el tratamiento con Androxal fue eficaz en la reducción de los niveles de glucosa sérica en los pacientes con un IMC > 26 durante todo el período de tratamiento, con una reducción de casi 24 mg/dl observada en los períodos de 3 y 4,5 meses.

La figura 10 representa los cambios en la glucosa sérica con relación a los valores iniciales en los grupos de tratamiento con Androgel® y Placebo en los pacientes con IMC > 26 (EP300). Las barras sombreadas oscuras representan los cambios en la glucosa sérica con relación a los valores iniciales en los pacientes en el grupo placebo. Las barras sombreadas claras representan los cambios en la glucosa sérica con relación a los valores iniciales en los pacientes en el grupo de tratamiento con Androgel®. Como puede observarse en la figura 10, no se observaron diferencias significativas en la glucosa sérica con relación a los valores iniciales en los pacientes con IMC > 26 en los grupos de tratamiento con Androgel® o placebo.

Estos datos sugieren que Androxal™ es sorprendentemente eficaz en la reducción de los niveles de glucosa en ayunas (y la resistencia a la insulina que lo acompaña) en pacientes con niveles de testosterona bajos normales o por debajo de los normales que han desarrollado síndrome metabólico y demuestran la eficacia de Androxal™ en el tratamiento del síndrome metabólico y las afecciones asociadas con él tales como niveles elevados de glucosa, niveles elevados de triglicéridos, niveles elevados de colesterol, resistencia a la insulina, presión sanguínea alta y obesidad. Por el contrario, la administración de testosterona exógena no es eficaz en la reducción de los niveles de

glucosa en pacientes con niveles normales bajos o por debajo de los normales de testosterona que han desarrollado síndrome metabólico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que consiste en trans-clomifeno o sales de este para usar en la reducción del nivel de glucosa en sangre en ayunas por debajo de 110 mg/dl, en un hombre humano con hipogonadismo hipogonadotrópico secundario o idiopático en donde el hombre tiene un nivel de glucosa en sangre en ayunas entre 125 mg/dl y 140 mg/dl.
- 10 2. Composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el uso es en el tratamiento de la diabetes tipo 2.
3. Composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosificación de trans-clomifeno es de 12,5 mg a 50 mg.
- 15 4. Composición para usar de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la dosificación de trans-clomifeno es 12,5 mg, 25 mg, o 50 mg.
5. Composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el hombre tiene un índice de masa corporal mayor que 26.
- 20 6. Composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición es para administrarse secuencial o simultáneamente con insulina como parte de un régimen de tratamiento combinado.

Figura 1
Perfiles de secreción normal de testosterona sérica total en hombre saludables jóvenes y ancianos

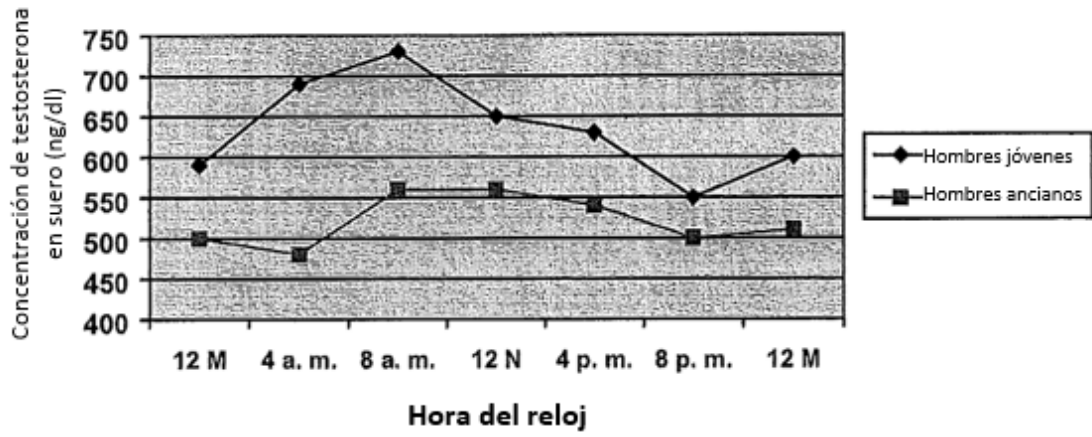
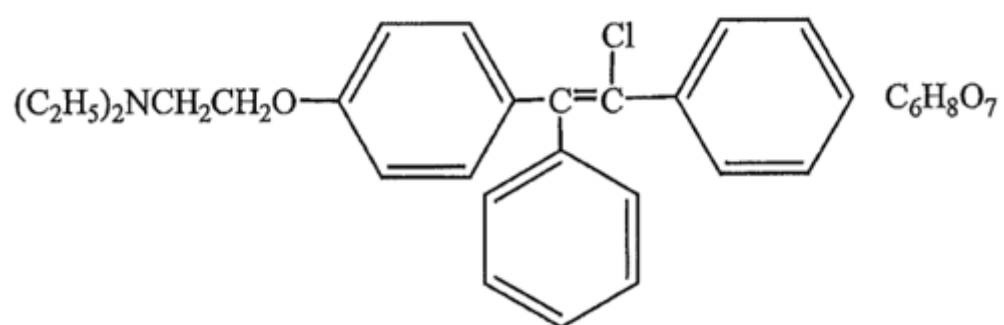


Figura 2



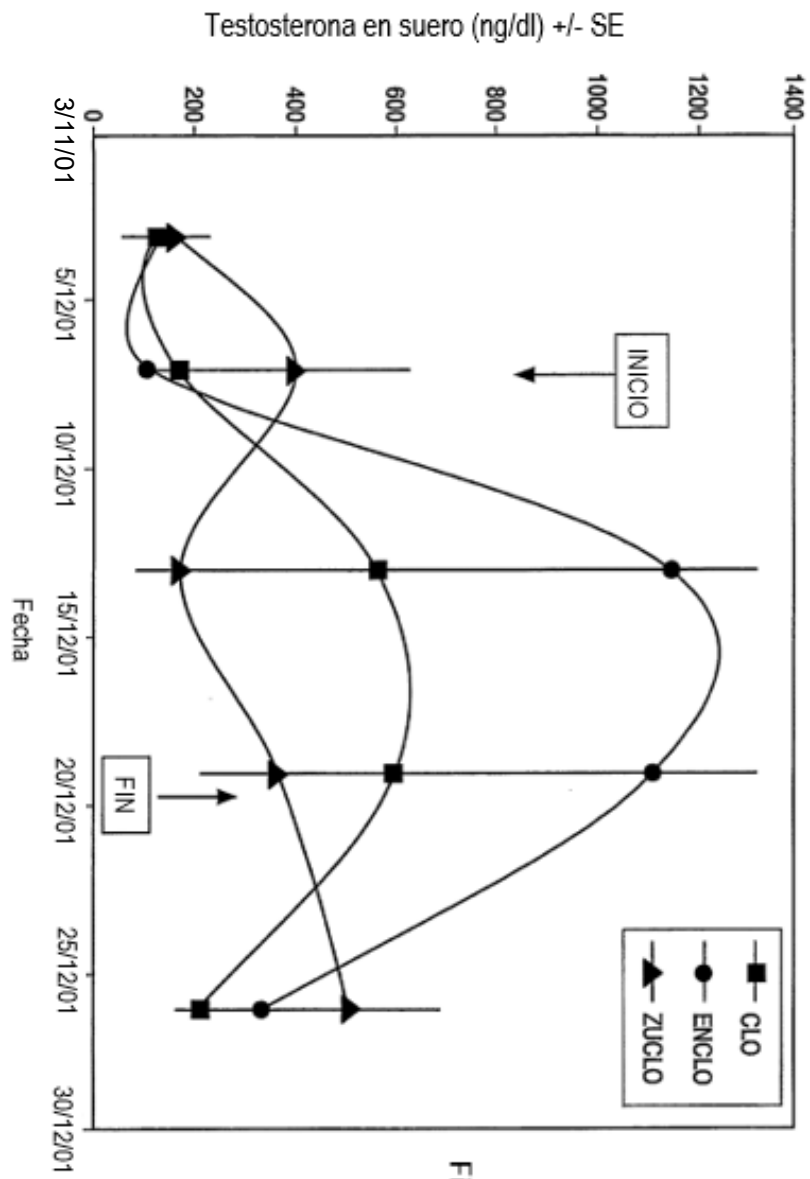


Figura 3

Figura 4

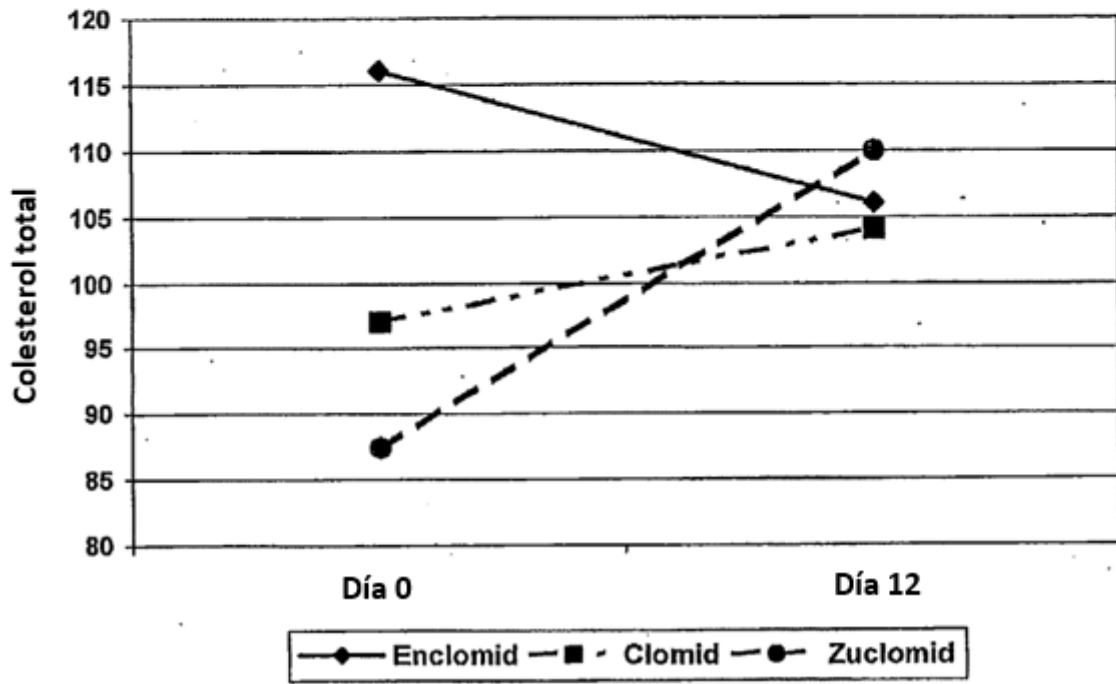


Figura 5

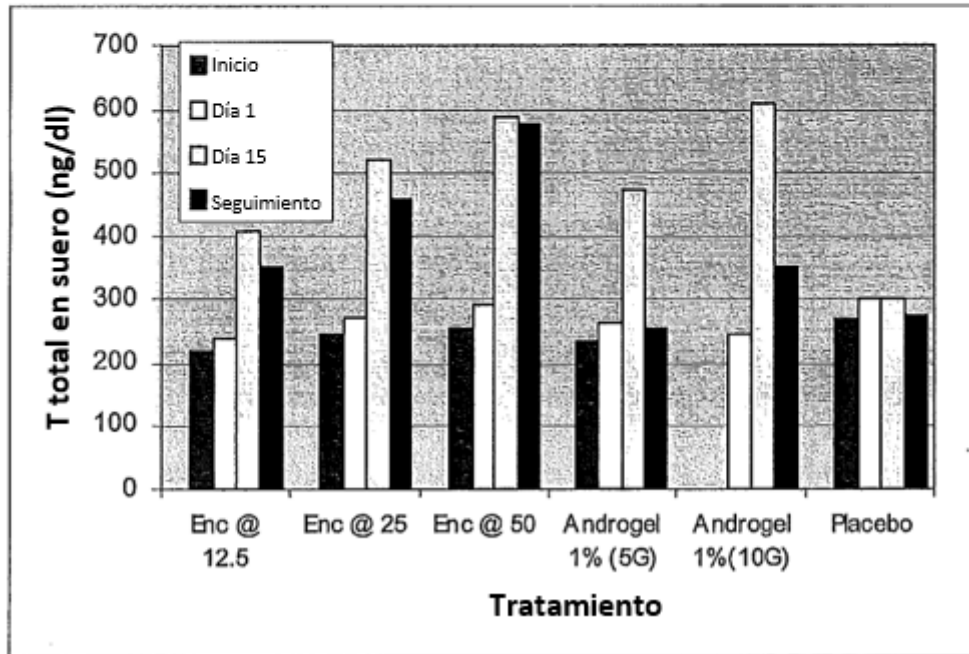


Figura 6

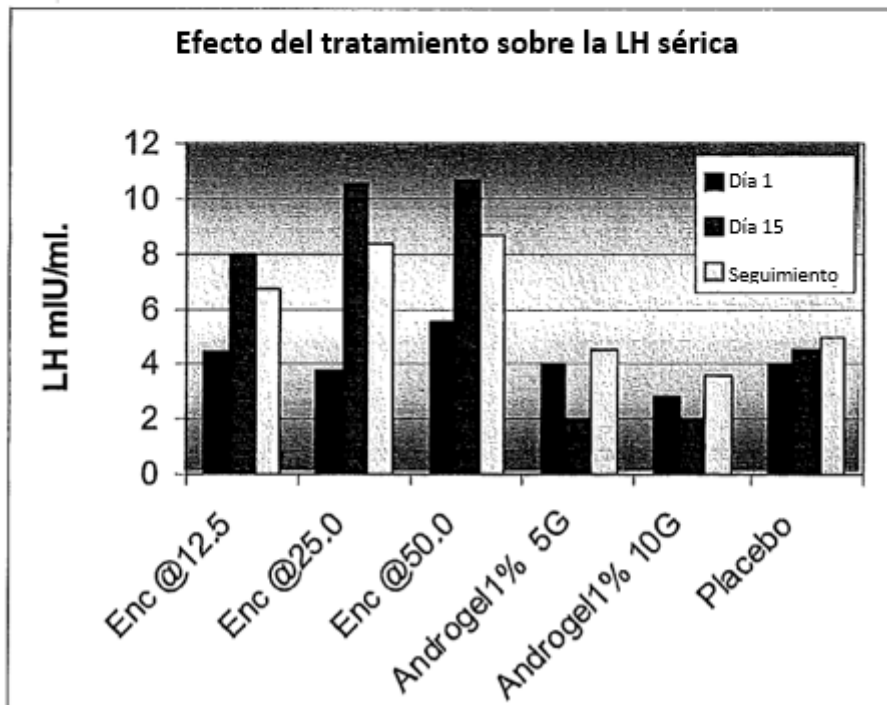


Figura 7

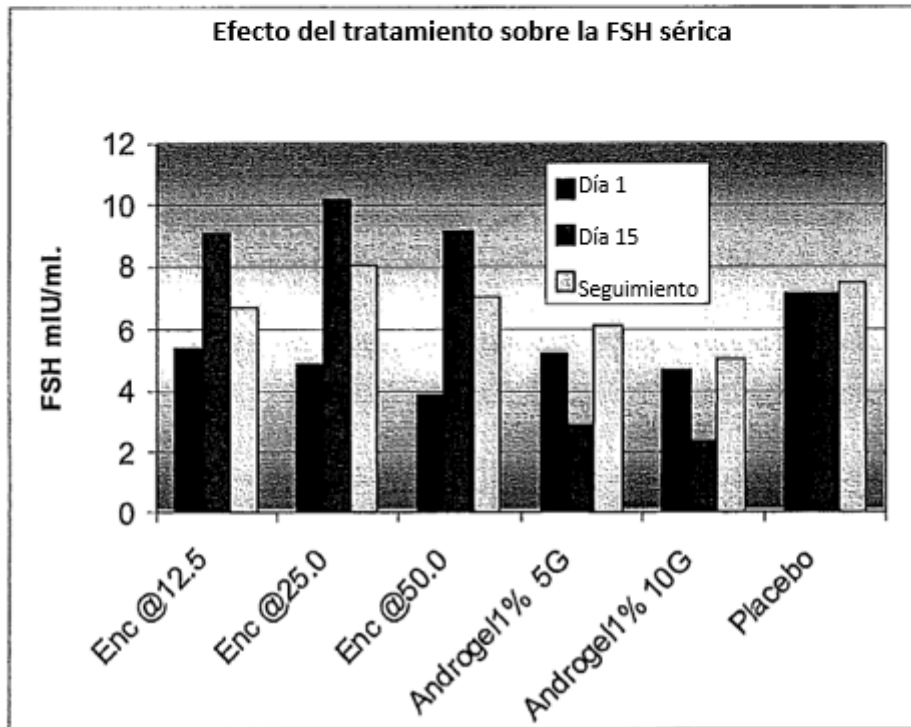


Figura 8

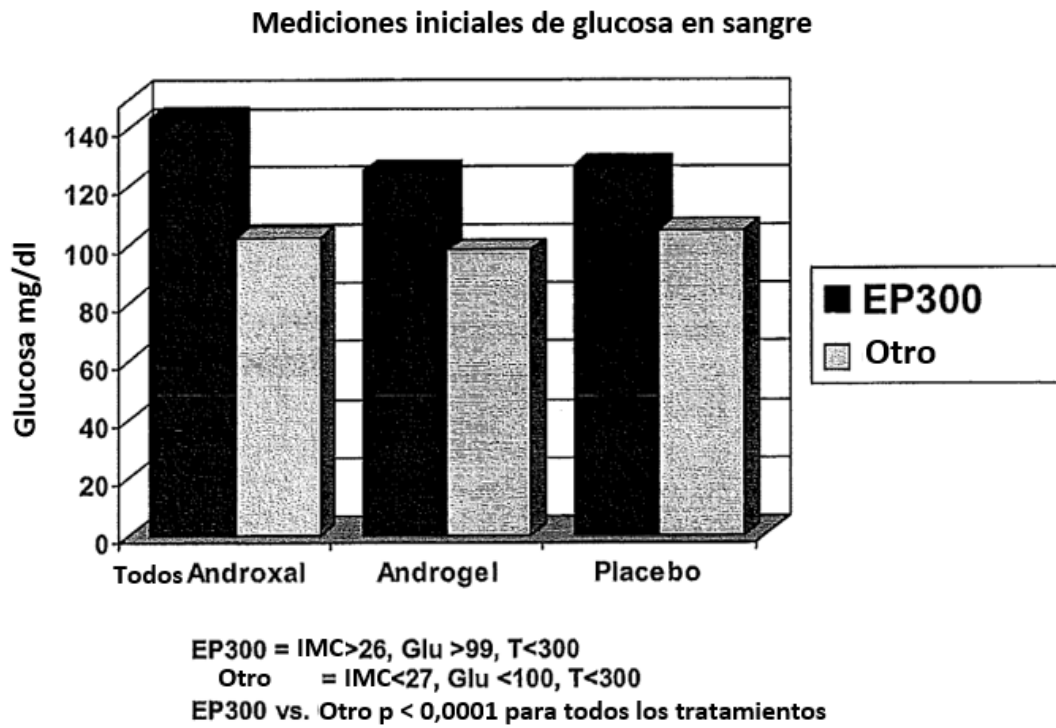
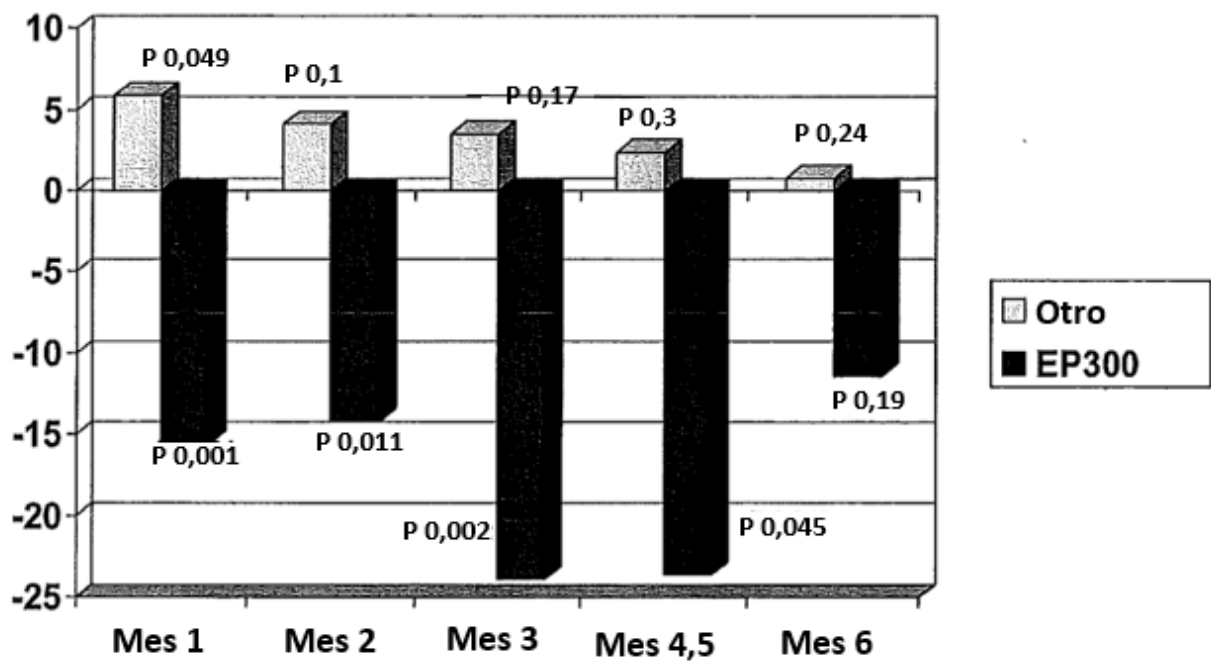


Figura 9

Cambio en la glucosa sérica con relación a los valores iniciales en las subpoblaciones de los grupos de tratamiento con Androxal™



EP300 = IMC > 26, Glu > 99, T < 300

Otro = IMC < 27, Glu < 100, T < 300

Figura 10

Cambio en la glucosa sérica con relación a los valores iniciales
en las subpoblaciones de Androgel y placebo EP300

No hubo diferencias significativas con los valores iniciales

