

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 008**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 31/568 (2006.01)

A61P 5/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2015 PCT/EP2015/063292**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193224**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2015 E 15728552 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3157505**

54 Título: **Formulaciones estables de undecanoato de testosterona**

30 Prioridad:

17.06.2014 EP 14172805

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

18.03.2020

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME B.V. (100.0%)
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem , NL**

72 Inventor/es:

SCHOONUS-GERRITSMA, GERRITDINA G.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 749 008 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

Formulaciones estables de undecanoato de testosterona

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas estables. Más específicamente, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de undecanoato de testosterona que tienen un efecto reducido sobre los alimentos y una mayor exposición.

10

Antecedentes de la invención

El undecanoato de testosterona, conocido como ANDRIOL, ha sido comercializado en varios países para el hipogonadismo masculino desde 1978. Andriol es una marca registrada ®. La primera formulación comercial de ANDRIOL fue una formulación digerible que contenía ácido oleico. El inconveniente de esta formulación es que solo tenía un período de conservación de tres meses a temperatura ambiente. El breve período de conservación era causado por la re-esterificación del éster de undecanoato con ácido oleico. Debido a esta inestabilidad, se desarrolló una nueva formulación que contenía aceite de ricino y lauroglicol.

15

Esta nueva formulación se divulga en la patente US-6.652.880 y en la solicitud de patente de Estados Unidos N.º US2005/0287203 y ha estado en el mercado en varios países como ANDRIOL TESTOCAPSS desde 2003. La formulación de ANDRIOL TESTOCAPS es una formulación no digerible con un período de conservación de 3 años.

20

El undecanoato de testosterona tiene un LogP de 9,1 y muy baja solubilidad en agua. Tanto las formulaciones de ANDRIOL como de ANDRIOL TESTOCAPS muestran una biodisponibilidad absoluta de 4 % sin ayunas. Junto con una comida de un contenido de medio a alto en grasas, el undecanoato de testosterona es emulsionado en el tracto gastrointestinal a través de una combinación de grasas digeridas y ácidos biliares. Una vez emulsionado, el undecanoato de testosterona es incorporado en los quilomicrones y absorbido a través del sistema linfático. En estado de ayuno, no se obtienen niveles séricos elevados de undecanoato de testosterona y/o testosterona. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de una formulación farmacéutica estable, preferiblemente de baja dosis, de undecanoato de testosterona que tenga como resultado una mayor exposición y un menor efecto sobre los alimentos para que los pacientes puedan confiar en que el undecanoato de testosterona es absorbido en estado de ayuno así como también tras la ingesta de alimentos bajos en grasas.

25

30

Las formulaciones auto-emulsionantes de ésteres de testosterona se describen en varias solicitudes y patentes de EE.UU. que incluyen: la Patente US-8.241,664, que describe un sistema de administración de fármaco auto-emulsionante (SEDDS) de undecanoato de testosterona que utiliza aceites digeribles, agentes tensioactivos hidrófilos; la Publicación de solicitud de patente de EE.UU. núm. 2011/0251167 que describe la preparación de SEDDS de undecanoato de testosterona que contiene ácido oleico, CREMOPHOR RH40, aceite de hierbabuena y aceite de borraja; la Publicación de solicitud de patente N.º 5 2012/0135069 que describe la preparación de ésteres de testosterona nanonizados que utilizan una matriz de lípidos sólidos (ácido esteárico); la Solicitud de patente de EE.UU. 2012/0135074 y 2012/0148675 que describen composiciones de undecanoato de testosterona en varios solubilizadores para lograr una concentración de undecanoato de testosterona de 14 a 35 % como una solución, mezcla cristalina y en solución, y una mezcla sólida; y la Solicitud de patente de EE.UU. N.º 20130303495 que describe una formulación de emulsión, microemulsión o nano-emulsión para la administración farmacéutica de undecanoato de testosterona que comprende un lípido digerible, un tensioactivo hidrosoluble, un tensioactivo insoluble en agua; un fitoesterol y/o ésteres de ácidos grasos de fitoesterol y dl-alfa-tocoferol.

35

40

45

También se hace referencia a estos documentos:

50

- WO 97/40823 A1
- US 2012/244215 A1
- US 2008/317844 A1
- WO 00/59482 A1

55

Sin embargo, no todas esas formulaciones logran una formulación farmacéutica estable, preferiblemente de baja dosis, de undecanoato de testosterona que tiene como resultado una mayor exposición y un menor efecto sobre los alimentos para que los pacientes puedan confiar en que el undecanoato de testosterona es absorbido en estado de ayuno así como también con alimentos bajos en grasas.

60

Sumario de la invención

Debido a que ambas formulaciones de ANDRIOL y ANDRIOL TESTOCAPS no son capaces de auto-emulsionarse en sistemas acuosos, se espera que estas formulaciones presenten una mala emulsión durante un estado de ayuno de modo que el undecanoato de testosterona no estará disponible para su incorporación en los quilomicrones. Debido a que la formulación de ANDRIOL de ácido oleico digerible mostró el mismo efecto sobre los alimentos que

65

la formulación de ANDRIOL TESTOCAPS no digerible, los inventores anticiparon que la falta de emulsión podría ser la razón principal del efecto sobre los alimentos observado en ambas formulaciones.

5 En el presente documento se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden sistemas de administración de fármaco auto-emulsionantes (SEDDS) que comprenden undecanoato de testosterona, en las que el undecanoato de testosterona es capaz de formar un sistema auto-emulsionante en un entorno acuoso. En ciertas realizaciones de los SEDDS descritos en el presente documento, se encuentran los sistemas de administración de fármaco auto-nanoemulsionantes (SNEDDS). Con respecto a la siguiente descripción, cuando se describen los SEDDS, también están contemplados los SNEDDS. Las formulaciones farmacéuticas de SEDDS descritas en el presente documento
10 tienen una buena capacidad de solvatación del undecanoato de testosterona y son capaces de mantener el undecanoato de testosterona disuelto en el tracto gastrointestinal para promover el contacto entre las gotitas que contienen undecanoato de testosterona oleoso y los quilomicrones que pasarán al sistema linfático.

15 Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento están diseñadas para alterar la biodisponibilidad de la testosterona en estado de ayuno lo que puede provocar un mejor efecto sobre los alimentos. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento también permiten una mayor exposición de la testosterona. La reducción del efecto sobre los alimentos y la mayor exposición también pueden permitir una menor dosis de undecanoato de testosterona en comparación con el ANDRIOL TESTOCAPS.

20 Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento también demuestran una aparición de la acción más rápida (T_{max} menor), especialmente en estado de ayuno en comparación con ANDRIOL TESTOCAPS. Por lo tanto, se espera una absorción más rápida y de mayor extensión con las formulaciones descritas en el presente documento.

25 Específicamente, en la presente memoria se describen formulaciones farmacéuticas auto-emulsionantes que comprenden undecanoato de testosterona, un tensioactivo hidrosoluble, un tensioactivo no iónico y un tensioactivo insoluble en agua y, opcionalmente, un éster de ácido graso de cadena larga digerible.

30 En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento del hipogonadismo que comprenden administrar a un paciente que lo necesita, una de las formulaciones descritas en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

35 En el presente documento se describen formulaciones farmacéuticas estables y líquidas que comprenden undecanoato de testosterona en un sistema de administración de fármaco auto-emulsionante (SEDDS), el que el undecanoato de testosterona es capaz de formar un sistema auto-emulsionante en un ambiente acuoso. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden undecanoato de testosterona, propilenglicol como tensioactivo hidrosoluble, aceite de ricino polietoxilado (Cremophor EL®) como tensioactivo no iónico, monocaprilato de propilenglicol (Capryol 90™) como tensioactivo insoluble en agua y oleato de etilo como un éster de ácido graso de cadena larga digerible.
40

Las formulaciones descritas en el presente documento contienen entre aproximadamente 6 % y 12 % en peso de undecanoato de testosterona. En ciertas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento contienen 12 % en peso o menos de undecanoato de testosterona. En tales realizaciones, las cantidades de undecanoato de testosterona son menores que las encontradas en realizaciones comerciales, tales como ANDRIOL que contiene 12 % en peso de undecanoato de testosterona. En ciertas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento contienen 10 % en peso o menos de undecanoato de testosterona. En ciertas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento contienen 9 % en peso o menos de undecanoato de testosterona. En ciertas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento contienen 7,5 % en peso o menos de undecanoato de testosterona.
45
50

En ciertas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento contienen aproximadamente 12 % de undecanoato de testosterona. En otras realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento contienen aproximadamente 9 % de undecanoato de testosterona. En otras realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento contienen aproximadamente 7,5 % de undecanoato de testosterona. Incluso en otras realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento contienen aproximadamente 6 % de undecanoato de testosterona.
55

Las formulaciones descritas en el presente documento incluyen un tensioactivo hidrosoluble (hidrófilo), un tensioactivo no iónico y un tensioactivo insoluble en agua (hidrófobo) como se describe en la reivindicación 1. Los tensioactivos pueden estar en cualquier relación que proporcione las propiedades deseadas de las formulaciones con undecanoato de testosterona. En ciertas realizaciones de las formulaciones descritas en el presente documento, la relación en peso de tensioactivo hidrosoluble, un tensioactivo no iónico y un tensioactivo insoluble en agua es de aproximadamente 1:1:1, 1:2:1, 1:3:1, 1:4:1, 1:5:1, 2:1:1, 2:2:1, 2:3:1, 2:4:1, 2:5:1, 3:1:1, 3:2:1, 3:3:1, 3:4:1, 3:5:1, 4:1:1, 4:2:1, 4:3:1, 4:4:1, 4:5:1, 5:1:1, 5:2:1, 5:3:1, 5:4:1 o 5:5:1. En ciertas realizaciones de las formulaciones descritas en el presente documento, la relación en peso de tensioactivo hidrosoluble, un tensioactivo no iónico y un
60
65

tensioactivo insoluble en agua es de aproximadamente 1:1:2, 1:2:2, 1:3:2, 1:4:2, 1:5:2, 2:1:2, 2:2:2, 2:3:2, 2:4:2, 2:5:2, 3:1:2, 3:2:2, 3:3:2, 3:4:2, 3:5:2, 4:1:2, 4:2:2, 4:3:2, 4:4:2, 4:5:2, 5:1:2, 5:2:2, 5:3:2, 5:4:2 o 5:5:2. En ciertas realizaciones de las formulaciones descritas en el presente documento, la relación en peso de tensioactivo hidrosoluble, un tensioactivo no iónico y un tensioactivo insoluble en agua es de aproximadamente 1:1:3, 1:2:3, 1:3:3, 1:4:3, 1:5:3, 2:1:3, 2:2:3, 2:3:3, 2:4:3, 2:5:3, 3:1:3, 3:2:3, 3:3:3, 3:4:3, 3:5:3, 4:1:3, 4:2:3, 4:3:3, 4:4:3, 4:5:3, 5:1:3, 5:2:3, 5:3:3, 5:4:3 o 5:5:3. En ciertas realizaciones de las formulaciones descritas en el presente documento, la relación en peso de tensioactivo hidrosoluble, un tensioactivo no iónico y tensioactivo insoluble en agua es de aproximadamente 1:1:4, 1:2:4, 1:3:4, 1:4:4, 1:5:4, 2:1:4, 2:2:4, 2:3:4, 2:4:4, 2:5:4, 3:1:4, 3:2:4, 3:3:4, 3:4:4, 3:5:4, 4:1:4, 4:2:4, 4:3:4, 4:4:4, 4:5:4, 5:1:4, 5:2:4, 5:3:4, 5:4:4 o 5:5:4. En ciertas realizaciones de las formulaciones descritas en el presente documento, la relación en peso de tensioactivo hidrosoluble, un tensioactivo no iónico y un tensioactivo insoluble en agua es de aproximadamente 1:1:5, 1:2:5, 1:3:5, 1:4:5, 1:5:5, 2:1:5, 2:2:5, 2:3:5, 2:4:5, 2:5:5, 3:1:5, 3:2:5, 3:3:5, 3:4:5, 3:5:5, 4:1:5, 4:2:5, 4:3:5, 4:4:5, 4:5:5, 5:1:5, 5:2:5, 5:3:5, 5:4:5 o 5:5:5. En ciertas realizaciones, la relación en peso del tensioactivo hidrosoluble, un tensioactivo no iónico y un tensioactivo insoluble en agua es de 1:3:5.

15 El tensioactivo hidrosoluble es propilenglicol.

El tensioactivo no iónico es aceite de ricino polietoxilado (Cremophor EL®).

20 El tensioactivo insoluble en agua es monocaprilato de propilenglicol (Capryol 90™).

El éster de ácido graso de cadena larga digerible es oleato de etilo.

25 En las formulaciones descritas en el presente documento, el éster de ácido graso de cadena larga está presente en la cantidad de 1 % a 10 % en peso. En ciertas realizaciones, el éster de ácido graso de cadena larga está presente en la cantidad de 7 % en peso. En ciertas realizaciones, el éster de ácido graso de cadena larga está presente en la cantidad de 5 % en peso. En otras realizaciones, el éster de ácido graso de cadena larga está presente en la cantidad de 3 % en peso.

30 Ciertas realizaciones de las formulaciones descritas en el presente documento pueden incluir un codisolvente tal como TRANSCUTOL® P(2-(2-etoxietoxil)etanol).

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento del hipogonadismo que comprenden administrar a un paciente que lo necesita, un formulación farmacéutica como se describe en el presente documento.

35 En el presente documento también se describen usos de las formulaciones descritas en el presente documento para el tratamiento del hipogonadismo o la fabricación de un tratamiento del hipogonadismo.

Ejemplos

40 Solubilidad del undecanoato de testosterona

Los experimentos de solubilidad se llevaron a cabo en ciertos SNEDDS, así como en componentes individuales usados en los SNEDDS. Los experimentos de solubilidad se llevaron a cabo en una escala de 250 µl y comenzaron con 25 mg de undecanoato de testosterona. Las grasas sólidas a temperatura ambiente y la mayoría de las mezclas contienen grasas sólidas a temperatura ambiente fueron agitadas durante la noche a 40 °C. Todos los demás excipientes (aceites, tensioactivos y mezclas de los mismos) fueron agitados durante la noche a temperatura ambiente. Si la comprobación visual mostraba una disolución completa del undecanoato de testosterona, se agregaban otros 25 mg de undecanoato de testosterona y se agitó hasta lograr un equilibrio. Esta etapa se repitió hasta superar el punto de saturación. Las suspensiones resultantes se centrifugaron durante 6 minutos a 14.000 rpm. El sobrenadante fue pipeteado cuidadosamente del vial y se comprobó visualmente la transparencia antes de la dilución de 200 a 1000 veces con H₂O/THF (1/9 v/v). La concentración de undecanoato de testosterona en las soluciones fue medida con HPLC. La Tabla 1 muestra los resultados.

Tabla 1

Excipientes y mezclas de SNEDDS	Solubilidad (mg/ml)
Tensioactivos - codisolventes	
PROPILENGLICOL	2,1
CREMOPHOR EL	27,2
POLISORBATO 80 (TWEEN80)	28,4
TRANSCUTOL P	57,2
Tensioactivos no iónicos o insolubles en agua - codisolvente	
SPAN 80	130,4
LAUROGLYCOL FFC	175,7
CAPRYOL 90	226,7
Ésteres de ácidos grasos de cadena larga digeribles	

55

(continuación)

Excipientes y mezclas de SNEDDS	Solubilidad (mg/ml)
Trioleato de glicerina	60,9
Oleato de etilo	117,3
Aceites digeribles que contienen ácidos grasos de cadena larga	
Aceite de semilla de girasol	67,3
Aceite de maíz	72,1
Aceite de cacahuete	73,3
Aceites no digeribles	
Aceite de ricino	103,1
Formulación no emulsionante y no digerible	
Formulación de ANDRIOL TESTOCAPSS (Aceite de ricino/LAUROGLYCOL FFC (6/4))	136,5
SNEDDS - formulaciones no digeribles	
Formulación A (CAPRYOL 90/TWEEN 80/TRANSCUTOL P (2:5:5))	56,7
Formulación B (Propilenglicol/CREMOPHOR EL/CAPRYOL 90 (1:3:5))	104,7
Formulaciones SNEDDS con componente digerible	
Formulación C (Aceite de semilla de girasol/CREMOPHOR EL/SPAN 80 (3/4/3 p/p/p))	57,5
Formulación D (Aceite de maíz/CREMOPHOR EL/SPAN 80 (3/4/3 p/p/p))	58,9
Formulación E (Aceite de semilla de girasol/CREMOPHOR EL/Maisine (1:1:1))	66,0

Maisine® es una marca registrada. Como se puede apreciar, la Formulación B es la más cercana a la formulación de ANDRIOL TESTOCAPS para solubilizar el undecanoato de testosterona.

5

Homogeneidad de las formulaciones

Las formulaciones que contienen undecanoato de testosterona deben permanecer transparentes y homogéneas. Para este propósito, el undecanoato de testosterona se ha disuelto en formulaciones seleccionadas. La cantidad de undecanoato de testosterona agregada al SNEDDS depende de la solubilidad máxima. Para probar la estabilidad de las formulaciones en los términos de homogeneidad durante el almacenamiento, se añadió en un vial de vidrio 1 ml de cada una de las formulaciones mencionadas en la Tabla 2, se cerró bajo atmósfera de N₂ y se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 semanas. Después de 4 semanas, se observó la apariencia visual. Todas las formulaciones evaluadas permanecieron homogéneas tras la inspección visual después de 4 semanas. En dos formulaciones, la Formulación C y la Formulación G, aparecieron algunos cristales de tipo vidrio al cabo de 4 semanas. Estos cristales fueron undecanoato de testosterona cristalizado, lo que indica que la cantidad de undecanoato de testosterona disuelta estaba próxima a la solubilidad máxima.

10

15

Las formulaciones H, H1 y H2 ilustran la presente invención.

20

Las formulaciones B, B1 comprenden los mismos ingredientes reivindicados, pero sin oleato de etilo.

Tabla 2

Formulación	Cantidad de undecanoato de testosterona (%)	> 4 semanas a temperatura ambiente
Formulación B	9	Transparente
Formulación C	6	Algunos cristales de tipo vidrio en el fondo
Formulación D	6	Transparente
Formulación F (Propilenglicol/Cremophor RH40/Capryol 90 (1:3:5))	9	Transparente
Formulación G (Formulación B + EtOH 5 % (p/p))	12	Algunos cristales de tipo vidrio en el fondo
Formulación H (Formulación B + oleato de etilo 5 % (p/p))	12	Transparente

25 Emulsificación de las formulaciones

Para determinar las propiedades auto-emulsionantes de las formulaciones seleccionadas en sistemas acuosos, se utilizaron dos métodos. El primer método fue la titulación lenta de la mezcla oleosa con fase acuosa (Método 1). El segundo método fue la adición de la mezcla oleosa a la fase acuosa (Método 2).

5 Método 1: Titulación lenta de la mezcla oleosa con fase acuosa. Se agregó agua en porciones a 250 µl de SNEDDS en un vial de vidrio con una barra magnética de agitación, comenzando con porciones de 50 µl y finalizando con una porción de 10 ml. Después de la adición de cada porción, la mezcla se agitó hasta que no se percibieron más cambios en su constitución. Se observó la constitución y se agregó otra porción de agua. Estas etapas se repitieron hasta un volumen de 15 ml. Después, se tomó 1 ml y se agregaron a 4 ml de agua en agitación. La solución resultante se agitó al menos 2 horas antes de percibir la apariencia visual.

15 Método 2: Adición de la mezcla oleosa a una fase acuosa. Se agregaron 25 µl de SNEDDS a 6,25 ml de agua agitada. Si no se formaba la emulsión en un minuto, se utilizó un vórtice para mezclar las dos fases. Después del mezclado, la solución se agitó durante al menos 2 h antes de inspeccionar la apariencia visual y/o de medir el tamaño de las gotitas.

20 Se seleccionó la dilución de ambos métodos para dar lugar a una concentración de aproximadamente 1 ml de SNEDDS en 250 ml de agua, la cantidad de agua representa el volumen del estómago. Varios SNEDDS fueron emulsionados con el Método 1, así como con el Método 2 para comparar las emulsiones resultantes. Las formulaciones emulsionadas contienen 6 %, 9 % o 12 % de undecanoato de testosterona. Esto depende de la solubilidad máxima. El 12 % coincide con la concentración de undecanoato de testosterona de ANDRIOL TESTOCAPSS.

25 Para calificar las propiedades auto-emulsionantes de las formulaciones, se inspeccionó la apariencia visual de las emulsiones, las cuales se presentan en la Tabla 3. Una apariencia lechosa de la emulsión indicaba un tamaño más grande de las gotitas; una apariencia ligeramente lechosa, turbia lechosa, turbia, transparente azulada o transparente, indica una posible formulación de nano-emulsión. Los parámetros del tamaño de las gotitas de las emulsiones que varían de ligeramente lechosa a transparente son medidos con técnicas de Dispersión dinámica de la luz.

Tabla 3

Formulación	Cantidad de undecanoato de testosterona (%)	Método	Apariencia visual después de 16 horas de agitación
Formulación B	9	1	Turbia
Formulación C	6	1	Transparente azulada
Formulación D	6	1	Transparente azulada
Formulación F (Propilenglicol/Cremophor RH40/Capryol 90 (1:3:5))	9	1	Ligeramente lechosa
Formulación G (Formulación B + EtOH 5 % (p/p))	12	2	Turbia
Formulación H (Formulación B + oleato de etilo 5 % (p/p))	12	2	Ligeramente lechosa

Mediciones del tamaño de las gotitas

35 Los tamaños de las gotitas se determinaron mediante técnicas de dispersión dinámica de la luz (DLS). Estas mediciones se llevaron a cabo para obtener más información sobre el tamaño de las gotitas y la distribución del tamaño de gotita de las gotitas en las emulsiones obtenidas mediante el Método 1 o 2. Las mediciones se llevaron a cabo con un aparato Malvern DLS Nanosizer o Zetasizer Nano ZS. Se pipeteó aproximadamente 1 ml de la emulsión y se agregó en una cubeta dimensionadora desechable de bajo volumen, se comprobó la ausencia de burbujas de aire y se colocó en el porta cubetas. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Formulación	Cantidad de undecanoato de testosterona (%)	Método	Diámetro promedio total (nm)	PdI (índice de polidispersidad)	Diámetro medio máximo 1 (nm)	Volumen máximo 1 (%)
Formulación B	9	1	68,5	0,15	54,6	100
Formulación C	6	1	41,5	0,4	20,4	100
Formulación D	6	1	27,9	0,21	16,9	100

(continuación)

Formulación	Cantidad de undecanoato de testosterona (%)	Método	Diámetro promedio total (nm)	PdI (índice de polidispersidad)	Diámetro medio máximo 1 (nm)	Volumen máximo 1 (%)
Formulación F (Propilenglicol/Cremophor RH40/Capryol 90 (1:3:5))	9	1	142,1	0,14	154,6	100
Formulación G (Formulación B + EtOH 5 % (p/p))	12	2	55,7	0,18	44,0	99
Formulación H (Formulación B + oleato de etilo 5 % (p/p))	12	2	69,6	0,22	56,0	97

Estudio en animales5 *Formulaciones usadas en estudios en animales*

Las cápsulas se prepararon con las formulaciones mostradas en la Tabla 5. Los excipientes líquidos fueron pesados y mezclados. A continuación, se agregó undecanoato de testosterona y las mezclas se colocaron sobre un agitador de rodillos durante un periodo de entre 1 y 3 días. La Tabla 6 muestra la cantidad de formulación y undecanoato de testosterona por cápsula.

Tabla 5

Formulación	Undecanoato de testosterona (%)	Propilenglicol (mg)	Cremophor EL (mg)	Capryol 90 (mg)	5% oleato de etilo	Undecanoato de testosterona (mg)	Total
Formulación B0	0	116,5	354,1	529,5	-	-	1000
Formulación B	9	106,0	322,2	481,8	-	90,0	1000
Formulación B1	7,5	107,7	327,5	489,7	-	75,0	1000
Formulación H0	0	110,6	336,4	503,0	50,0	-	1000
Formulación H1	9	100,7	306,1	457,7	45,5	90,0	1000
Formulación H2	7,5	102,3	311,2	465,3	46,3	75,0	1000

Tabla 6

Formulación	Undecanoato de testosterona (%)	Cantidad de mezcla por cápsula (mg)	Cantidad de undecanoato de testosterona por cápsula (mg)
Formulación B0	0	444,44	0
Formulación B	9	444,44	40
Formulación B1	7,5	533,33	40
Formulación H0	0	444,44	0
Formulación H1	9	444,44	40
Formulación H2	7,5	533,33	40

Para calcular el comportamiento de emulsificación de las formulaciones en el tracto gastrointestinal (GI), las cápsulas en la Tabla 6 fueron diluidas con diferentes cantidades de agua o Fluido Gástrico Simulado (FGS). Se añadió una sola cápsula a un volumen de 250, 60 o 30 ml para imitar la variación de volúmenes gástricos en el hombre y en el perro. Se determinó la apariencia visual y los tamaños de las gotitas. Para todas las formulaciones, se observó una emulsión transparente azulada para las cápsulas agregadas a 250 ml de líquido. Para todas las formulaciones, se observó una emulsión transparente azulada con ligera turbidez blanca para las cápsulas agregadas a 60 ml de líquido. Para todas las formulaciones, se observó una turbidez blanca lechosa para las cápsulas agregadas a 30 ml de líquido. El tamaño de las gotitas de las nano-emulsiones también fue medido y se muestra en la Tabla 7.

Después de 6 semanas de almacenamiento a 5 °C y humedad ambiental, 25 °C/60 % de HR o 40 °C/75 % de HR,

las emulsiones en 60 ml de FGS tenían una turbidez blanca azulada. El tamaño de gotita de las emulsiones producidas a partir de cápsulas que fueron almacenadas durante 6 semanas a diferentes condiciones, se muestran en la Tabla 8.

5

Tabla 7

	Volumen máximo 1 (y 2 en paréntesis) en d.nm	Volumen máximo 1 (y 2 en paréntesis) en d.nm					
		250 ml		60 ml		30 ml	
Formulación B0 (0 % TU)	Agua	118,6	86,1	49,5	51,0	56,5	48,6 (201,2)
	FGS	92,7 (303,0)	93,4 (334,7)	53,7	55,5	67,4 (348,2)	69,7 (357,2)
Formulación B (9 % TU)	Agua	80,4	n,d,	52,2	n,d,	62,9	n,d,
	FGS	96,5	n,d,	64,0	n,d,	204,5 (49,2)	n,d,
Formulación B1 (7,5 % TU)	Agua	94,9	100,3	63,4	57,0	156,5 (1331,0)	68,4
	FGS	146,5	212,6	97,7	75,4	240,8	234,0 (58,3)
Formulación H0 (0 % TU)	Agua	69,9	102,5	50,1	51,6	64,3	56,8
	FGS	133,5	86,8 (207,9)	53,6	54,6	71,1	57,1 (283,7)
Formulación H1 (9 % TU)	Agua	64,2	n,d,	59,2	n,d,	82,2	n,d,
	FGS	82,1	n,d,	63,7	n,d,	126,6	n,d,
Formulación H2 (7,5% TU)	Agua	78,3	89,3	63,2	57,6	113,0	67,6
	FGS	99,0	105,8	67,3	67,7	69,5 (223,8)	187,3 (51,5)

Todas las formulaciones forman la mejor emulsión cuando son emulsionadas en 60 ml de agua o FGS. Se observa poca variabilidad entre el agua y el FGS. Todas las formulaciones parecen emulsionarse de igual forma en 60 ml de medio. Para 250 y 30 ml, las emulsiones parecen más abundantes y, algunas veces, se observa más de un máximo. Para estos volúmenes, los resultados son mejores en agua que en FGS. Las formulaciones que comprenden oleato de etilo parecen formar una mejor emulsión en estos volúmenes que en formulaciones sin oleato de etilo. Considerando que se usa la dilución de 1/60 para predecir el comportamiento in vivo en un hombre en ayuno, ya que imita la relación en un estómago humano en estado de ayuno, se espera que todas las formulaciones formen nano-emulsiones en el tracto gastrointestinal humano en ayuno.

10

15

Tabla 8

Formulación	Volumen máximo 1 (y 2 en paréntesis) en d.nm			
	T=0 (emulsiones en 250 ml de agua)	T=6 semanas (emulsión en 60 ml de FGS)		
		5 °C/amb	25 °C/60 % HR	40 °C/75 % HR
Formulación B0 (0% TU)	37,0	54,1	53,4	55,3
Formulación B (9% TU)	55,6	75,9	73,0 (703,7 (8%))	70,8
Formulación B1 (7,5% TU)	56,4	64,6	64,4	65,0
Formulación H0 (0% TU)	44,1	54,7	65,1	54,5
Formulación H (9% TU)	55,0	67,7	67,9	67,3
Formulación H1 (7,5% TU)	39,3	64,3	64,7	63,9

Para casi todas las formulaciones y todas las condiciones, se formaron nano-emulsiones (< 100 nm). No se observó una gran diferencia entre las diferentes temperaturas de almacenamiento, lo que indica que después del almacenamiento se pueden obtener los mismos tamaños de gotitas.

20

La tendencia a la cristalización también se midió en las formulaciones en cápsula. Todas las formulaciones permanecieron transparentes a las 3 horas y 96 horas cuando se almacenaban a 7 °C. Las formulaciones también fueron expuestas a un ciclo de congelación y descongelación de 3 horas a -80 °C, después 1 hora a temperatura ambiente, después 96 horas a -80 °C y, por último, 2 horas a temperatura ambiente. Todas las formulaciones a excepción de la Formulación B, eran sólidas a -80 °C y transparentes a temperatura ambiente. La formulación B era transparente a temperatura ambiente con algunas agujas diminutas presentes, pero después de la agitación, se volvió transparente en pocas horas.

25

30

Los productos de degradación de las cápsulas fueron determinados directamente después de fabricar las cápsulas y después de almacenamiento durante 6 semanas a 5 °C/humedad ambiental, 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR. Los resultados muestran que la estabilidad de las diferentes formulaciones era similar. Algunos productos de

degradación se formaron después de un almacenamiento a 40 °C/75 % de HR durante seis semanas y se espera que las formulaciones anteriores tengan un período de conservación de aproximadamente 9 meses a 2 a 25 °C.

Estudio *in vivo*

5 Se llevó a cabo un estudio *in vivo*. Doce perros hembra de raza Beagle con una variación de peso corporal entre 7,44 y 12,9 kg, de 1 a 2 años de edad en el momento de la administración, fueron asignados a tres grupos diferentes de dosificación y se administraron formulaciones de prueba de acuerdo con el esquema mostrado en la Tabla 9.

10 Tabla 9

Semana	N.º Grupo	Ayuno/alimentado pre-dosis	Dosis de undecanoato de testosterona	Formulación
1	1	Ayuno	40 mg	Fórmula B con undecanoato de testosterona 9 %
	2	Alimentado	40 mg	Fórmula H con undecanoato de testosterona 9 %
	3	Ayuno	40 mg	ANDRIOL TESTOCAPSS
2	1	Alimentado	40 mg	Fórmula B con undecanoato de testosterona 9 %
	2	Ayuno	40 mg	Fórmula H con undecanoato de testosterona 9 %
	3	Alimentado	40 mg	ANDRIOL TESTOCAPSS
3	1	Ayuno	40 mg	Fórmula B con undecanoato de testosterona 9 %
	2	Alimentado	40 mg	Fórmula H con undecanoato de testosterona 9 %
	3	Ayuno	40 mg	ANDRIOL TESTOCAPSS

15 Para la testosterona, la AUC_{0-12h} media fue de 23,5 y 33,8 nM*h para la Fórmula B y Fórmula H, respectivamente, en perros en ayuno en comparación con 9,57 nM*h para ANDRIOL TESTOCAPS. La AUC_{0-12h} media, aumentó hasta 90,8 y 123 nM*h para la Fórmula B y la Fórmula H, respectivamente, en perros cuando se administró con alimentos altos en grasa en comparación con 50,6 nM*h para ANDRIOL TESTOCAPS. La C_{max} media fue de 11,9 y 18,5 nM para la Fórmula B y Fórmula H, respectivamente, en perros en ayuno en comparación con 4,89 nM para ANDRIOL TESTOCAPS. La C_{max} media aumentó hasta 42,3 y 57,9 nM para la Fórmula B y Fórmula H, respectivamente, en perros cuando se administra con alimentos altos en grasa en comparación con 18,2 nM para ANDRIOL TESTOCAPS. Además, la mediana de T_{max} aumentó desde 1,5, 1,2, 2,2 h en estado de ayuno hasta 3,0, 3,0 y 4,0 h para la Fórmula B, Fórmula H y ANDRIOL TESTOCAPS, respectivamente, cuando se administraba con alimentos altos en grasas.

25 Para el undecanoato de testosterona (TU), la AUC_{0-12h} media fue de 205 y 423 nM*h para la Fórmula B y Fórmula H, respectivamente, en perros en ayuno en comparación con 89,1 nM*h para ANDRIOL TESTOCAPS. La AUC_{0-12h} media aumentó hasta 1660 y 2300 nM*h para la Fórmula B y la Fórmula H, respectivamente, en perros cuando se administró con alimentos altos en grasa en comparación con 1130 nM*h para ANDRIOL TESTOCAPS. La C_{max} media fue de 144 y 311 nM para la Fórmula B y Fórmula H, respectivamente, en perros en ayuno en comparación con 55,6 nM para ANDRIOL TESTOCAPS. La C_{max} media aumentó hasta 1090 y 1550 nM para la Fórmula B y Fórmula H, respectivamente, en perros cuando se administraba con alimentos altos en grasa en comparación con 512 nM para ANDRIOL TESTOCAPS. Además, la mediana de la T_{max} mediana aumentó ligeramente desde 1,5, 1,5, 2,5 h en estado de ayuno hasta 2,5, 2,5 y 3,0 h para la Fórmula B, Fórmula H y ANDRIOL TESTOCAPS, respectivamente, cuando se administraba con alimentos altos en grasas.

35 Las relaciones de AUC_{0-12h} de testosterona para formulaciones evaluadas en estado alimentado en comparación con estado de ayuno fueron de 3,86, 3,64 y 5,29 para la Fórmula B, Fórmula H y ANDRIOL TESTOCAPS, respectivamente. Las relaciones de AUC_{0-12h} de undecanoato de testosterona para formulaciones evaluadas en estado alimentado en comparación con estado de ayuno fueron de 8,10, 5,44 y 12,7 para la Fórmula B, Fórmula H y ANDRIOL TESTOCAPS, respectivamente. Aunque aún se espera un efecto sobre los alimentos significativo para las formulaciones, las formulaciones probadas mostraron una menor relación de exposición entre el estado alimentado y en ayuno que ANDRIOL TESTOCAPS.

45 Cuando se observan las relaciones de AUC_{0-12h} de testosterona para la formulación evaluada con respecto a ANDRIOL TESTOCAPS en estado alimentado, las relaciones de AUC_{0-12h} de testosterona para las formulaciones evaluadas con respecto a ANDRIOL TESTOCAPS cuando se administra con alimentos altos en grasas fueron de 1,79 y 2,43 para la Fórmula B y la Fórmula H, respectivamente. En estado de ayuno, el incremento de exposición aumentó hasta 2,46 veces y 3,53 veces para la Fórmula B y la Fórmula H, respectivamente. Para el undecanoato de testosterona, las relaciones de AUC_{0-12h} para las formulaciones evaluadas con respecto a ANDRIOL TESTOCAPS cuando se administra con alimentos altos en grasas, fueron de 1,47 y 2,04 para la Fórmula B y Fórmula H,

respectivamente. En estado de ayuno, el incremento de exposición aumentó hasta 2,30 veces y 4,75 veces para la Fórmula B y la Fórmula H, respectivamente.

- 5 En resumen, basándose en los resultados de este estudio en perros, el efecto sobre los alimentos aún se observa para las formulaciones evaluadas. Sin embargo, las formulaciones evaluadas mostraron un incremento significativo de exposición a las ANDRIOL TESTOCAPS (promedio ~2x en estado alimentado y ~3,5x en estado en ayuno para undecanoato de testosterona). Se observó una relación de exposición disminuida entre estado alimentado y estado en ayuno en comparación con las ANDRIOL TESTOCAPS para las formulaciones evaluadas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende:
 - 5 undecanoato de testosterona;
propilenglicol, aceite de ricino polietoxilado, monocaprilato de propilenglicol y oleato de etilo.
2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el propilenglicol, el aceite de ricino polietoxilado y el monocaprilato de propilenglicol están presentes en una relación en peso de 1:3:5.
- 10 3. La formulación farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la cantidad de oleato de etilo es aproximadamente 5 % en peso.
4. La formulación farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que la cantidad de undecanoato de testosterona es de aproximadamente 6 % a 12 % en peso.
- 15 5. La formulación farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que la cantidad de undecanoato de testosterona es inferior al 10 % en peso.
- 20 6. La formulación de cualquier reivindicación anterior para su uso en el tratamiento del hipogonadismo.
7. Una formulación farmacéutica que consiste en:
 - 25 undecanoato de testosterona;
propilenglicol, aceite de ricino polietoxilado, monocaprilato de propilenglicol y oleato de etilo.