



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 292 938**

⑤1 Int. Cl.:
A61K 38/09 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **03706050 .6**

⑧6 Fecha de presentación : **31.01.2003**

⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1490091**

⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

⑤4 Título: **Potenciación de la producción de gonadotropina endógena.**

③0 Prioridad: **28.03.2002 US 63197**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

⑦3 Titular/es: **TAP Pharmaceutical Products, Inc.**
675 North Field Drive
Lake Forest, Illinois 60045-6050, US

⑦2 Inventor/es: **Taneja, Rajneesh**

⑦4 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Potenciación de la producción de gonadotropina endógena.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para potenciar la producción de hormonas sexuales endógenas utilizando agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.

10 **Antecedentes de la invención**

La hormona liberadora de gonadotropina nativa (GnRH), también conocida como LH-RH, es una hormona que se secreta por el hipotálamo de forma pulsátil. La liberación de GnRH da como resultado una cascada de sucesos hormonales que conduce a la producción de testosterona. Específicamente, la liberación de GnRH estimula a la glándula pituitaria para producir hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH), las cuales se consideran "gonadotropinas". LH y FSH son importantes para mantener las funciones reproductoras masculinas y femeninas normales y actúan sobre las células de Leydig en los testículos para producir testosterona un llamado "andrógeno". Las LH, FSH y testosterona se denominan a veces "hormonas sexuales".

La testosterona producida por las células de Leydig se convierte más adelante en dihidrotestosterona (DHT) mediante la enzima 5 α -reductasa. Sobre la DHT actúa una enzima llamada aromatasa que la convierte en estradiol. Aproximadamente el 98% de la testosterona presente en la sangre está disponible en una forma unida principalmente a la proteína de unión a la hormona sexual (SHBG) y, en menor medida, a globulina de unión a albúmina y cortisol. La testosterona y el estradiol causan inhibición por retroalimentación a nivel de la pituitaria y del hipotálamo y por lo tanto cuando su concentración está a un nivel suficiente inhiben la liberación de GnRH del hipotálamo.

Se ha descubierto que la administración de GnRH nativa aumenta la producción de hormonas sexuales. Belchetz PE, *et al.*; en el documento Responses to Continuous and Intermittent Delivery of Hypothalamic Gonadotropin-Releasing Hormone, Science 1978; 202: 631-633, demostraron que la administración intermitente, pero no la continua, de GnRH dio como resultado un aumento de los niveles de LH y FSH en el plasma. En otro estudio (Rommler *et al.*; LH-Rh Double Stimulation Technique in the Differential Diagnosis of Amenorrhea, Acta Endocr. (Kbh) suppl. 1973; 177-292) se realizaron ensayos de estimulación doble con 25 mcg de cada una de LH-RH en 3 días consecutivos sobre 12 mujeres con menstruación normal. Se descubrieron aumentos en los niveles de LH en el suero después de cada una de las dos estimulaciones. El segundo aumento de LH era igual que el primer aumento cuando el intervalo entre las inyecciones era de 6 horas o más. La segunda elevación era sustancialmente mayor que la primera cuando el intervalo entre las inyecciones era de 1 y 4 horas. Schneider, *et al.*; Evidence for Partial Refractoriness of the Human Pituitary. Acta. Endocr. (Kbh) Suppl. 1973; 173-86, presentaron descubrimientos similares. A la luz de estos y de descubrimientos similares, se ha empleado terapéuticamente GnRH nativa para aumentar la producción de gonadotropina que, a su vez, estimula la producción de testosterona. Desafortunadamente, la GnRH nativa, se administra generalmente en un emplazamiento externo al paciente y no está disponible para administración cómoda ni para autoadministración.

Los agonistas de GnRH (denominados en algunos casos "agonistas de LH RH") son compuestos que imitan la estructura de GnRH nativa, pero no necesariamente su función. Inicialmente se consideraron los agonistas de GnRH como una terapia potencial para la esterilidad masculina y femenina. Se postuló que, debido a la similitud estructural entre GnRH y los agonistas de GnRH, los agonistas podrían aumentar las concentraciones de hormonas sexuales de forma similar a la GnRH nativa. Desafortunadamente, los estudios en animales y seres humanos demostraron que la administración crónica de agonistas de GnRH dio como resultado la supresión de las concentraciones de hormonas sexuales. Partiendo de esto, se descubrió que los agonistas de GnRH tenían el efecto opuesto a la GnRH nativa. Por consiguiente, se han empleado tradicionalmente los agonistas de GnRH para reducir los niveles de hormonas sexuales tales como estrógeno, progesterona y testosterona. En realidad, se han usado terapéuticamente los agonistas de GnRH para, por ejemplo, privar de alimento a los tumores dependientes de andrógenos debido a su potente capacidad para reducir las concentraciones de testosterona hasta niveles próximos a los de la castración.

Varios mecanismos diferentes pueden estar implicados en la reducción de los niveles de gonadotropina y andrógeno asociados con los agonistas de GnRH. Se ha postulado que la terapia continua con agonistas de GnRH da como resultado una disminución en la cantidad de receptores de GnRH de la pituitaria y de LH testiculares, que da como resultado la insensibilización de la pituitaria y/o de los testículos respectivamente. También se ha sugerido que las moléculas de LH secretadas como resultado de la estimulación con agonistas de GnRH tienen una actividad biológica alterada. Sin embargo, no se ha aceptado ninguna teoría de forma universal.

Existe por lo tanto la necesidad de una terapia capaz de aumentar los niveles de gonadotropina y/o andrógenos durante periodos prolongados que pueda suministrarse de forma relativamente sencilla.

65 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona métodos para potenciar o aumentar la producción de, o aumentar de otro modo los niveles de, gonadotropinas y/o andrógenos endógenos. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de GnRH a un paciente que necesite dicha terapia, para aumentar de este modo los

niveles de, por ejemplo, hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH), y testosterona. Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada.

Descripción detallada de la invención

Como se ha mencionado anteriormente, los agonistas de GnRH se han usado históricamente de forma terapéutica para disminuir las concentraciones de las llamadas hormonas sexuales tales como LH, FSH y testosterona. Se ha descubierto actualmente que a través de la dosificación apropiada, pueden emplearse los agonistas de GnRH para aumentar o potenciar los niveles de hormonas sexuales. Partiendo de esto, se proporcionan terapias para enfermedades asociadas con deficiencias de gonadotropina, andrógenos o una combinación de ambas.

Los métodos para potenciar los niveles de gonadotropina, los niveles de andrógeno o ambos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de GnRH a un paciente que necesite dicha terapia. Las enfermedades que son apropiadas para dicha terapia son hipogonadismo en hombres maduros, criptorquidismo, esterilidad masculina, amenorrea e esterilidad femenina, así como libido disminuida, particularmente en pacientes masculinos. Además, los métodos de este documento pueden emplearse para mejorar terapias ya existentes. Por ejemplo, la disfunción sexual, tal como disfunción eréctil, se trata actualmente con inhibidores de fosfodiesterasa y agonistas de dopamina que alivian los aspectos fisiológicos de la enfermedad. Sin embargo, se ha descubierto que la disfunción sexual tiene también un componente psicológico. Además, los niveles aumentados de testosterona tienen un impacto en el componente psicológico de la disfunción sexual. De este modo, los métodos proporcionados en este documento serán beneficiosos para las terapias existentes para la disfunción sexual.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, significa una cantidad de un agonista de GnRH administrada a un paciente a una frecuencia que aumenta los niveles de LH, FSH o testosterona sin disminuir los niveles normales de estas hormonas en el paciente que recibe dicha terapia. La cantidad terapéuticamente eficaz específica para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores incluyendo el trastorno a tratar; la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración; el índice de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de forma coincidente con el compuesto específico empleado y otros factores conocidos por los especialistas en la técnica médica. Por ejemplo, se conoce en la técnica el inicio con dosis del compuesto a niveles menores de los requeridos para alcanzar el efecto terapéutico deseado y el aumento gradual de la dosificación hasta que se alcanza el efecto deseado. Los niveles de las hormonas cuyas concentraciones se desea aumentar también se miden fácilmente usando ensayos de diagnóstico disponibles en el mercado que pueden emplearse para establecer un nivel hormonal de referencia, un aumento en el nivel hormonal por encima del de referencia y una disminución del nivel hormonal por debajo del de referencia. Estos parámetros pueden emplearse para dosificar apropiadamente a un paciente particular, de modo que el paciente reciba el efecto deseado.

Se ha descubierto que un régimen de dosificación pulsada de un agonista de GnRH aumenta los niveles de hormonas sexuales sin que se produzca la disminución en los niveles de hormonas sexuales observada con los regímenes de dosificación de GnRH típicos. En particular, una "dosificación pulsada" es aquella en la que existe un periodo de administración de GnRH y un periodo de tiempo, antes del siguiente periodo de administración, suficientemente para permitir que el paciente elimine el agonista de GnRH de su cuerpo. En un periodo de administración típico, se proporcionan al paciente entre una y cuatro dosis de un agonista de GnRH. Más típicamente, en un periodo de administración se proporcionan de una a dos dosis del agonista de GnRH. El periodo entre dosis individuales en un periodo de administración puede estar entre 1 hora y ocho horas, más típicamente entre una hora y cuatro horas. Típicamente, la GnRH permanece en los seres humanos durante 48 horas aproximadamente. Por consiguiente, el periodo entre periodos de administración está preferiblemente entre 36 horas y 60 horas, dependiendo del individuo. Además, la duración de la terapia puede continuar mientras el paciente requiera un aumento de los niveles de hormona sexual. Típicamente, dicha terapia será de más de una semana, preferiblemente de dos o más semanas y más preferiblemente un mes. Los niveles de dosificación para el agonista de GnRH pueden estar entre 5 mcg y 1500 mcg para un modo de administración parenteral, entre 500 mcg y 15 mg en un modo de administración sublingual y entre 125 mcg y 3,75 mg para una vía de administración por inhalación. Dichas dosis se proporcionan preferiblemente dos veces al día cada dos días estando las dosis de un día en particular separadas entre sí de una hora a ocho horas.

Los agonistas de GnRH se conocen bien e incluyen, aunque sin limitación, acetato de leuprolide, buserelina, nafarelina, desloreina, histerelina, goserelina y cetorelix. Los agonistas de GnRH pueden estar en diversas formulaciones bien conocidas y administrarse usando cualquiera de diversos métodos de administración bien conocidos. Por lo tanto, los agonistas de GnRH pueden ser, por ejemplo, parte de una formulación de tipo líquido, gel, sólido o suspensión que puede administrarse a través de inyección, inhalación, por vía transdérmica, por vía oral o similares. Preferiblemente, los agonistas de GnRH se administran de forma "no invasiva" (es decir, sin pinchar al paciente tal como los fármacos se administran a través de inyección). De hecho, se prefieren las formulaciones no inyectables, y se prefieren particularmente las formulaciones inhaladas.

Los agonistas de GnRH pueden incluirse en una composición farmacéutica que comprende excipientes adyuvantes o vehículos no tóxicos fisiológicamente tolerables o aceptables que en este documento se denominan de forma colectiva diluyentes. Los adyuvantes aceptables incluyen agentes conservantes, humectantes, emulsionantes, y de dispensado; los excipientes aceptables incluyen disolventes, formadores de masa y cargas; y los vehículos aceptables

incluyen agua, elixires, jarabes, hidroalcoholes, mucílagos, aceites, éteres de glicol y derivados de los mismos. La prevención de la acción de microorganismos también puede ser deseable en una formulación de un agonista de GnRH y puede asegurarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplos azúcares, y cloruro sódico, entre otros.

En los casos en los que el agonista de GnRH está incluido en una suspensión, la formulación puede contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, mentonita, agar-agar y goma tragacanto o mezclas de estas sustancias, entre otros.

Las formulaciones intranasales útiles de un agonista de GnRH pueden contener un estabilizador y un tensioactivo. Entre los tensioactivos farmacéuticamente aceptables están los derivados de aceite de ricino polioxietilenados tales como polioxietilen-glicerol-trirricinoleato, también conocido como polyoxyl 35 caster oil (CREMEPHOR EL), o polyoxyl 40 hydrogenated castor oil (CREMOPHOR RH40) ambos disponibles de BASF Corp; ésteres ácidos monograsos de polioxietilen (20) sorbitán, tales como monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (TWEEN 80), monoestearato de polioxietileno (TWEEN 60), monopalmitato de polioxietilen (20) sorbitán (TWEEN 40), o monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán (TWEEN 20) (todos disponibles de ICI Surfactants, Wilmington, DE); ésteres de poliglicerilo, tales como oleato de poliglicerilo; y aceite de almendra de palma polioxietilado (LABRAFIL, disponible de Gattefosse Corp.). Preferiblemente, el tensioactivo estará entre aproximadamente entre el 0,01 y el 10% en peso de la composición farmacéutica.

Entre los estabilizadores farmacéuticamente útiles están los antioxidantes tales como sulfito sódico, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, formaldehído sulfoxilato de sodio, dióxido de azufre, ácido ascórbico, ácido isoascórbico, tioglicerol, ácido tioglicólico, clorhidrato de cisteína, acetil cisteína, palmitato de ascorbilo, hidroquinona, galato de propilo, ácido norhidroguaiarético, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, alfa-tocoferol y lecitina. Preferiblemente, el estabilizador estará entre aproximadamente el 0,01% y el 5% peso de la composición farmacéutica.

Las suspensiones pueden incluir también a agentes quelantes tales como ácido etilen diamina tetraacético, sus derivados y sales de los mismos, dihidroxietil glicina, ácido cítrico y ácido tartárico entre otros. Además, la fluidez adecuada de una suspensión puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos tales como los que se han mencionado anteriormente.

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida el compuesto activo puede mezclarse con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico, o fosfato dicálcico y/o (a) cargas o prolongadores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico; (b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica; (c) humectantes tales como glicerol; (d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato sódico; (e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; (f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) absorbentes tales como arcilla caolín y bentonita; y (i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina dura y blanda usando también excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólida de comprimidos, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden prepararse mediante revestimientos y cáscaras tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Estos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el(los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferiblemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetil formamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Los objetivos de este estudio eran evaluar las propiedades farmacocinéticas, el perfil de seguridad y la respuesta hormonal de acetato de leuprolide oral fijado (5 mg q.d. (una vez al día), 5 mg b.i.d. (dos veces al día), 10 mg q.d.) administrado durante 28 días a hombres voluntarios sanos. Había una fase 1, estudio de etiqueta descubierta de dosis fijada de centro único en el que se administraron tres dosis de acetato de leuprolide oral a 60 hombres voluntarios sanos durante 28 días. Se asignaron veinte sujetos a cada grupo de dosificación. Los grupos de dosificación se dosificaron de forma secuencial, comenzando con el grupo de 5 mg q.d. (Grupo A). La dosificación para el grupo de 5 mg b. i. d (Grupo B) comenzó 2 semanas después del inicio del Grupo A y la dosificación para el grupo de 10 mg q.d. (Grupo C) comenzó dos semanas después del inicio del grupo de 5 mg b.i.d. La formulación usada para dosificar a los pacientes estaba constituida por agua, etanol, ácido oleico, acetato de leuprolide 5 mg/ml y tween 80. La formulación final a dosificar se preparó en el sitio de investigación por un especialista en la técnica. Para todas las mediciones, se usó el valor final obtenido antes del comienzo de la administración del fármaco del estudio como valor de referencia para esta variable. Cuando era aplicable, solamente se usaron valores de hormona previos a la dosis (antes de la dosis matutina para el grupo de 5 mg b.i.d de acetato de leuprolide). Los niveles de testosterona en plasma observados durante los primeros 10 días del estudio se muestran en la Tabla 1.

20

(Tabla pasa a página siguiente)

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1

Niveles de testosterona ng/dl										
Dosis de Acetato de Leuprolide	Valor de Referencia	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
Grupo A	453,25	452,45	406,25	384,70	430,55	434,55	413,75	405,85	358,8	369,80
Grupo B	485,00	563,5	541,35	527,40	502,85	493,25	484,75	449,10	427,65	428,95
Grupo C	458,85	495,85	501,00	492,20	463,90	412,65	435,50	409,00	428,05	405,95

ES 2 292 938 T3

Los niveles de testosterona para el Grupo B eran más altos que el valor de referencia hasta el Día 7 del estudio. Los niveles de testosterona en el Grupo C eran más altos que el valor de referencia hasta el Día 6 del estudio. Cuando el acetato de leuprolide administrado a una dosis de 5 mg q.d. (Grupo A) no consiguió elevar los niveles de testosterona por encima del valor de referencia, la administración de 5 mg b.i.d. (Grupo B) dio como resultado una elevación más significativa de la testosterona en plasma en comparación con la dosis de 10 mg q.d. (Grupo C). En los Grupos B y C los niveles de testosterona disminuyeron por debajo del valor de referencia a partir del Día 7 y del Día 6 en adelante. Esto se debía probablemente a la sensibilidad de la pituitaria agotada debido a múltiples estímulos.

Ejemplo 2

En este documento se proporcionan dos ejemplos de formulación de acetato de leuprolide para administración sublingual.

TABLA 2

Alcohol, Deshidratado, USP, Graduación del 100%	80% v/v	57%
Hidroxipropilcelulosa, NF	2,50% p/v	2,50% p/v
Acido Benzoico, USP	10% p/v	10% p/v
Acetato de leuprolide	45 mg por ml	45 mg por ml
Aceite, Menta, NF		2%
Nitrógeno, NF	C. S.	C. S.
Agua, Purificada, USP, Destilada	C. S.	C. S.
Añadir la cantidad apropiada de Agua Purificada saturada con Nitrógeno a un recipiente limpio, tarado en seco y de tamaño adecuado. Añadir el Alcohol al Agua Purificada mezclando. Añadir la Hidroxipropilcelulosa a la mezcla de Agua/Alcohol mezclando hasta la disolución. Añadir el Ácido Benzoico mezclando hasta la disolución. Añadir el Aceite de Menta, si éste se incluye en la formulación, y mezclar bien. Añadir cuidadosamente el acetato de leuprolide mezclando lentamente hasta la disolución. Añadir Agua Purificada saturada con Nitrógeno para completar el volumen final.		

Ejemplo 3

Se realizó un estudio para determinar la biodisponibilidad del acetato de leuprolide cuando se administraba mediante la vía sublingual. El estudio se realizó en quince mujeres voluntarias esterilizadas quirúrgicamente o postmenopáusicas. Este estudio se realizó de acuerdo con un diseño aleatorizado de etiqueta descubierta de cuatro periodos de dosis única. Cada paciente recibió una única dosis sublingual de acetato de leuprolide: 1,25 mg, 2,25 mg, 4,5 mg ó una dosis subcutánea de 1 mg. La formulación A que se describe en el Ejemplo 2 se utilizó para todas las dosis sublinguales de acetato de leuprolide. Se utilizó como conservante una inyección de Lupron® (TAP Pharmaceuticals Inc., Lake Forest, IL) que contenía 1 mg de acetato de leuprolide, cloruro sódico para el ajuste de la tonicidad y 1,8 mg de alcohol bencílico como conservante para la dosis subcutánea en todos los sujetos. Se recogieron 5 ml de muestras de plasma mediante punción venosa antes del estudio y a intervalos de tiempo adecuados después de la dosificación. Los datos de las concentraciones de acetato de leuprolide en el plasma se tabularon y se computaron las estadísticas descriptivas. Se absorbió aproximadamente el 1% de la dosis de administración sublingual, en comparación con la referencia subcutánea después del ajuste de la diferencia entre las dosis.

Ejemplo 4

Se realizó un estudio para determinar el grado de absorción después de la administración por inhalación de acetato de leuprolide en tres formulaciones de aerosol, una solución de 10 mg/ml, una suspensión de 10 mg/ml y una suspensión de 20 mg/ml. El grado de absorción obtenido con cada formulación de aerosol se comparó con la absorción obtenida después de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg. El estudio era un estudio cruzado de cuatro periodos, aleatorizado de dosis única y de etiqueta descubierta que implicaba 24 hombres voluntarios adultos normales. Los sujetos se asignaron al azar a cuatro grupos, cada uno de los cuales tenía una secuencia de régimen de tratamiento diferente. Al final del estudio, cada sujeto recibió cada uno de los cuatro regímenes diferentes de acetato de leuprolide.

TABLA 3

Grupo	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4
1	A	B	C	D
2	B	D	A	C
3	C	A	D	B
4	D	C	B	A
A = 1 mg de aerosol por inhalación (solución) de acetato de leuprolide B = 1 mg de aerosol por inhalación (suspensión) de acetato de leuprolide C = 2 mg de aerosol por inhalación (suspensión) de acetato de leuprolide D = 1 mg de inyección intravenosa de acetato de leuprolide.				

Para cada periodo de dosificación, se extrajeron muestras de sangre justo antes de la dosificación y a intervalos especificados durante las 24 horas después de la dosificación. Se separó el plasma de estas muestras, se etiquetó en tubos y se congeló. Al final del estudio, se determinaron los niveles de acetato de leuprolide en el plasma mediante un radioinmunoensayo. Las biodisponibilidades absolutas para las formas de dosificación de aerosol por inhalación eran de aproximadamente: el 4%, el 18% y el 14% para la solución de 1 mg, la suspensión de 1 mg y la suspensión de 2 mg respectivamente.

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de un agonista de GnRH para preparar un medicamento para tratar hipogonadismo, criptorquidismo, esterilidad masculina, esterilidad femenina, amenorrea y disfunción eréctil masculina, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente que necesite dicho tratamiento, cantidad que aumenta la gonadotropina y el andrógeno endógenos.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que el agonista de GnRH se administra de forma no invasiva.

10 3. El uso de la reivindicación 2, en el que el agonista de GnRH se administra con una forma de dosificación oral, nasal o inhalada.

15 4. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que el agonista de GnRH es acetato de leuprolide, buserelina, naferelina, deslorelina, histerelina, goserelina y cetorelix.

5. El uso de la reivindicación 1, en el que la administración es para tratar disfunción eréctil masculina y comprende además la administración de un inhibidor de fosfodiesterasa o un agonista de dopamina.