

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 930 658**

51 Int. Cl.:

|                    |           |                   |           |
|--------------------|-----------|-------------------|-----------|
| <b>A61K 31/568</b> | (2006.01) | <b>A61P 15/00</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 9/107</b>  | (2006.01) | <b>A61P 43/00</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 47/12</b>  | (2006.01) | <b>A61P 15/16</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 47/14</b>  | (2007.01) |                   |           |
| <b>A61K 47/44</b>  | (2007.01) |                   |           |
| <b>A61P 5/26</b>   | (2006.01) |                   |           |
| <b>A61K 31/573</b> | (2006.01) |                   |           |
| <b>A61K 9/48</b>   | (2006.01) |                   |           |
| <b>A61K 31/22</b>  | (2006.01) |                   |           |
| <b>A61P 5/24</b>   | (2006.01) |                   |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2006 E 15186752 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2022 EP 2985026**

54 Título: **Sistemas de administración farmacéutica para medicamentos hidrofóbicos y composiciones que comprenden los mismos**

30 Prioridad:

**15.04.2005 US 671454 P**  
**30.09.2005 US 721971 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.12.2022**

73 Titular/es:

**TOLMAR, INC. (100.0%)**  
**701 Centre Ave**  
**Fort Collins, CO 80526, US**

72 Inventor/es:

**DUDLEY, ROBERT y**  
**CONSTANTINIDES, PANAYIOTIS**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 930 658 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

Sistemas de administración farmacéutica para medicamentos hidrofóbicos y composiciones que comprenden los mismos

**Reivindicación de prioridad**

5 Esta solicitud reivindica la prioridad para la Solicitud Provisional de EE.UU. N<sup>os</sup>. 60/671.454 presentada el 15 de abril, 2005 y 60/721.971 presentada el 30 de septiembre, 2005.

**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere en general a sistemas de administración farmacéutica de fármacos hidrofóbicos y composiciones que comprenden a los mismos. Más en particular, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden testosterona y ésteres de la misma con una absorción y una farmacocinética mejoradas y prolongadas.

**Antecedentes de la invención**

15 Muchos compuestos activos farmacéuticamente destinados a la administración oral son poco solubles en agua, lo que supone un desafío para formular estos fármacos en un sistema de administración de fármacos que muestre los perfiles farmacocinéticos deseables *in vivo*. La mala biodisponibilidad oral puede conducir a una terapia ineficaz, la necesidad de dosis más altas y/o efectos secundarios indeseables. Además, las preparaciones farmacéuticas con vidas medias relativamente cortas requieren de dosificación frecuente a expensas de la incomodidad del paciente y costos de terapia más altos.

20 Las hormonas sexuales (*por ejemplo*, la testosterona y sus ésteres) son solubles en agua de forma marginal, y se han realizado intentos para aumentar su biodisponibilidad, en particular cuando se toman por vía oral. Sin embargo, la administración de testosterona, *per se*, presenta desafíos adicionales. De hecho, mientras que la testosterona administrada por vía oral se absorbe esencialmente por completo en la circulación portal, debido al extenso metabolismo hepático de primer paso, la concentración sérica de testosterona después de esta vía de administración es baja a menos que se administren dosis muy altas. Para superar este problema, se han realizado intentos para alquilar la testosterona en la posición C-17 (*por ejemplo*, con un grupo metilo para formar metiltestosterona), reduciendo así el metabolismo hepático. Desafortunadamente, sin embargo, la mera alquilación de testosterona no ha producido la biodisponibilidad deseable y se ha asociado con hepatotoxicidad potencialmente grave.

25 Otros intentos han conseguido aumentar la biodisponibilidad transitoria de la testosterona y sus derivados con disolventes lipofílicos y tensioactivos. No obstante, incluso en los casos en los que se mejoró la biodisponibilidad, los sistemas de administración no lograron mantener las concentraciones séricas deseables a lo largo de un período de tiempo prolongado.

30 Por consiguiente, existe la necesidad de un sistema de administración de fármacos que pueda proporcionar una mayor biodisponibilidad de los fármacos hidrofóbicos *in vivo*. Además, con respecto a la terapia con testosterona, existe la necesidad de un sistema de administración oral de fármacos que pueda proporcionar una mayor biodisponibilidad de la testosterona y/o un éster de la misma *in vivo* a lo largo de un período de tiempo prolongado.

35 La Patente WO97/40823 enseña una composición farmacéutica oral que comprende undecanoato de testosterona, un tensioactivo lipofílico, un tensioactivo hidrofílico, un aceite digerible y, opcionalmente, un disolvente adicional.

La Patente WO00/59482 describe una composición farmacéutica que comprende undecanoato de testosterona, glicérido, un tensioactivo lipofílico, opcionalmente un tensioactivo hidrofílico y opcionalmente etanol.

40 La Patente WO00/59512 enseña una composición farmacéutica que comprende undecanoato de testosterona, aceite de ricino, tensioactivo lipofílico y un tensioactivo hidrofílico.

**Compendio de la invención**

En una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende palmitato de testosterona (TP), o un éster de testosterona del mismo, y dos o más componentes lipídicos, de los cuales al menos el primero comprende un tensioactivo hidrofílico y de los cuales al menos el segundo comprende un tensioactivo lipofílico.

45 En algunas realizaciones, el tensioactivo lipofílico comprende además un tensioactivo de "liberación sostenida" o "controlada" que se puede elegir del grupo que consiste en ácido esteárico, ácido palmítico, glicerol y ésteres de PEG de los mismos, Precirol AT05, Imwitor 191, Myverol 18-06, Imwitor 370, Imwitor 375, Caprol ET, Cithrol 2MS, Marosol 183 y combinaciones de los mismos. El tensioactivo hidrofílico puede ser un derivado de polioxilo de aceite de ricino. Los productos de esta clase disponibles comercialmente se suministran bajo los nombres comerciales Cremophor o Etocas. Se prefieren Cremophor RH40 o Etocas 40.

50 Las composiciones de la presente invención pueden comprender, en base al peso, 10-70% de un tensioactivo lipofílico; 1-40% de un tensioactivo de liberación controlada; y 5-60% de un tensioactivo hidrofílico; y preferiblemente 30-50%

de un tensioactivo lipofílico; 5-25% de un tensioactivo de liberación controlada; y 30-40% de un tensioactivo hidrofílico. Las composiciones comprenden además de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 por ciento, en peso, de palmitato de testosterona, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 por ciento, en peso, de palmitato de testosterona. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender uno o más codisolventes y/o llenar una cápsula de gelatina dura o blanda.

#### Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 representa un perfil farmacocinético de estado estacionario de la concentración sérica de testosterona tras la ingestión de una formulación de TP, que maximiza la variación diurna al mismo tiempo que produce una T<sub>max</sub> temprana, compatible preferiblemente con la dosificación una vez al día, a primera hora de la mañana.
- La Figura 2 representa un perfil farmacocinético de estado estacionario de la concentración sérica de testosterona tras la ingestión de una formulación de TP que maximiza la variación diurna al mismo tiempo que produce un T<sub>max</sub> tardío, compatible preferiblemente con la dosificación nocturna, una vez al día.
- La Figura 3 representa un perfil farmacocinético en estado estacionario de la concentración sérica de testosterona tras la ingestión de una formulación de TP que proporciona una variación diurna fisiológica y un T<sub>max</sub> temprano, compatible preferiblemente con la dosificación una vez al día, a primera hora de la mañana.
- La Figura 4 representa un perfil farmacocinético en estado estacionario de la concentración sérica de testosterona tras la ingestión de una formulación de TP, que proporciona una variación diurna fisiológica y un T<sub>max</sub> retardado, compatible preferiblemente con la dosificación una vez al día, a primera hora de la mañana.
- La Figura 5 representa un perfil farmacocinético de estado estacionario de la concentración sérica de testosterona tras la ingestión de una formulación de TP, que proporciona una vida media de eliminación corta y un T<sub>max</sub> temprano, compatible preferiblemente con la actividad máxima del paciente poco después de despertarse y con la dosificación dos veces al día.
- La Figura 6 representa un perfil farmacocinético de estado estacionario de la concentración sérica de testosterona tras la ingestión de una formulación de TP, que proporciona una vida media de eliminación relativamente corta y un T<sub>max</sub> retardado con actividad máxima alrededor de la hora de levantarse. Una de las dosis de dos veces al día se programa preferiblemente antes de acostarse.
- La Figura 7 representa un perfil farmacocinético en estado estacionario de la concentración sérica de testosterona tras la ingestión de una formulación de TP, que proporciona una vida media de eliminación intermedia y una T<sub>max</sub> compatible preferiblemente con la actividad máxima poco después de caminar, al tiempo que reduce el grado de fluctuación al nivel fisiológico con dosificación dos veces al día.
- La Figura 8 representa un perfil farmacocinético en estado estacionario de la concentración sérica de testosterona tras la ingestión de una formulación de TP, que proporciona una vida media de eliminación más larga y un T<sub>max</sub> retardado, compatible preferiblemente con la actividad máxima al despertarse después de la administración a la hora de acostarse. Esta formulación reduce el grado de fluctuación de los niveles fisiológicos de testosterona con dos dosis diarias.
- La Figura 9 muestra las curvas de disolución de TP de tres formulaciones (9, 23 y 24 cuyas composiciones se enumeran en la Tabla 2) en un medio de disolución tamponado con fosfato que incorpora TritonX-100 como tensioactivo de acuerdo con la presente invención.
- La Figura 10 muestra las curvas de disolución de TP de tres formulaciones (47, 50, 51 y 54 cuyas composiciones se enumeran en la Tabla 3) en un medio de disolución tamponado con fosfato que incorpora TritonX-100 como tensioactivo de acuerdo con la presente invención.
- La Figura 11 proporciona el perfil de estado estacionario medio del tratamiento con tres regímenes durante siete días.
- La Figura 12 muestra los niveles séricos medios de T y DHT en estado estacionario después de siete días de administración BID (dos veces al día) de la formulación 54.
- La Figura 13 proporciona un perfil de estado estacionario medio simulado de la formulación 50 con respecto al perfil observado para la formulación 54 (ambos administrados dos veces al día durante siete días).
- La Figura 14 muestra perfiles de disolución *in vitro* representativos para varias formulaciones de TP en tampón de fosfato (PBS).
- La Figura 15 muestra perfiles de disolución *in vitro* representativos para varias formulaciones de TP en fluido intestinal simulado en estado de alimentación (FeSSIF).

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona sistemas de administración farmacéutica, preferiblemente oral, para fármacos hidrofóbicos. Por consiguiente, aunque la presente invención se describirá, hasta cierto punto, con referencia a los sistemas de administración oral, la presente invención puede ser adecuada para inyección tópica e intramuscular.

5 Además, los fármacos hidrofóbicos definidos en la presente memoria abarcan tanto aquellos fármacos que son inherentemente hidrofóbicos (*es decir*, que tienen un log P de al menos 2), así como medicamentos hidrofílicos que se han vuelto hidrofóbicos con una modificación adecuada (*por ejemplo*, conjugación con ácidos grasos y/o lípidos). (Log P es el logaritmo del coeficiente de partición octanol-agua o tampón y se puede determinar mediante una variedad de métodos para los expertos en la técnica. Cuanto mayor sea el valor de log P, mayor será la lipofilia y, por lo tanto, la solubilidad en lípidos de la entidad química en cuestión).

10 En una realización de la presente invención, la testosterona y/o los ésteres en la posición C-17 de la molécula de testosterona, en solitario o en combinación con otros ingredientes activos, se pueden administrar por vía oral empleando el sistema de administración de la invención. Si bien muchas de las realizaciones de la presente invención se describirán y ejemplificarán con el éster de ácido palmítico de testosterona (también denominado "palmitato de testosterona" o "TP"), el alcance de la presente invención no se debe interpretar ni limitar únicamente a la administración de TP o testosterona *per se*. De hecho, debería ser evidente para un experto en la técnica a partir de las enseñanzas de la presente memoria que los sistemas de administración de fármacos de la invención y las composiciones de los mismos pueden ser adecuados para la administración oral de otros ésteres de testosterona, tales como los ésteres de ácidos grasos de cadena corta (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), de cadena media (C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>) y de cadena larga (C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub>), preferiblemente ésteres de ácidos grasos de cadena larga de testosteronas y numerosos medicamentos hidrofóbicos. Dichos medicamentos adecuados, que se pueden formular de acuerdo con la presente invención, incluyen, pero no se deben limitar a, los siguientes:

25 Agentes analgésicos y antiinflamatorios: aloxiprín, auranofín, azapropazona, benorilato, diflunisal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno cálcico, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco.

Antihelmínticos: albendazol, hidroxinaftoato de befenio, cambendazol, diclorofeno, ivermectina, mebendazol, nitazoxamida, oxamniquina, oxfendazol, embonato de oxantel, praziquantel, pirantel embonato, tiabendazol.

Agentes antiarrítmicos: amiodarona HCl, disopiramida, acetato de flecainida, sulfato de quinidina.

30 Agentes antibacterianos: benetamina penicilina, cinoxacina, ciprofloxacina HCl, claritromicina, clofazimina, cloxacilina, demeclociclina, doxiciclina, eritromicina, etionamida, imipenem, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, rifampicina, espiramicina, sulfabenzamida, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfametoxazol, sulfapiridina, tetraciclina, trimetoprima.

Anticoagulantes: dicumarol, dipiridamol, nicoumalona, fenindiona.

35 Antidepresivos: amoxapina, clorhidrato de maprotilina, clorhidrato de mianserina, clorhidrato de nortriptilina, clorhidrato de trazodona, maleato de trimipramina.

Antidiabéticos: acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, tolazamida, tolbutamida.

Antiepilépticos: beclamida, carbamazepina, clonazepam, etotoína, metoína, metsuximida, metilfenobarbitona, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenobarbitona, fenitoína, fensuximida, primidona, sultiame, ácido valproico.

40 Agentes antifúngicos: anfotericina, nitrato de butoconazol, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, natamicina, nistatina, nitrato de sulconazol, terbinafina HCl, terconazol, tioconazol, ácido undecenoico.

Agentes antigotosos: alopurinol, probenecid, sulfina-pirazona.

45 Agentes antihipertensivos: amlodipina, benidipina, darodipina, diltiazem HCl, diazóxido, felodipina, acetato de guanabenz, isradipina, minoxidil, nicardipina HCl, nifedipina, nimodipina, fenoxibenzamina HCl, prazosina HCl, reserpina, terazosina HCl.

Antipalúdicos: amodiaquina, cloroquina, clorproguanil HCl, halofantrina HCl, mefloquina HCl, proguanil HCl, pirimetamina, sulfato de quinina.

Agentes antimigrañosos: mesilato de dihidroergotamina, tartrato de ergotamina, maleato de metisergida, maleato de pizotifeno, succinato de sumatriptán.

50 Agentes antimuscarínicos: atropina, benzhexol HCl, biperideno, etopropazina HCl, hiosciamina, bromuro de mepenzolato, oxifencilimina HCl, tropicamida.

Agentes antineoplásicos e inmunosupresores: aminoglutetimida, amsacrina, azatioprina, busulfano, clorambucilo,

ciclosporina, dacarbazina, estramustina, etopósido, lomustina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitozantrona, clorhidrato de procarbazina, citrato de tamoxifeno, testolactona.

Agentes antiprotazoarios: benznidazol, clioquinol, decoquinato, diyodohidroxiquinolina, furoato de diloxanida, dinitolmida, furzolidona, metronidazol, nimorazol, nitrofurazona, ornidazol, tinidazol.

5 Agentes antitiroideos: carbimazol, propiltiouracilo.

10 Ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos: alprazolam, amilobarbitona, barbitona, bentazepam, bromazepam, bromperidol, brotizolam, butobarbitona, carbromal, clordiazepóxido, clormetiazol, clorpromazina, clobazam, clotiazepam, clozapina, diazepam, droperidol, etinamato, flunanisona, flunitrazepam, fluopromazina, decanoato de flupentixol, decanoato de flufenazina, flurazepam, haloperidol, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meprobamato, metacualona, midazolam, nitrazepam, oxazepam, pentobarbitona, perfenazina pimozida, proclorperazina, sulpirida, temazepam, tioridazina, triazolam, zopiclona.

Betabloqueantes: acebutolol, alprenolol, atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol.

Agentes inotrópicos cardíacos: amrinona, digitoxina, digoxina, enoximona, lanatósido C, medigoxina.

15 Corticosteroides: beclometasona, betametasona, budesonida, acetato de cortisona, desoximetasona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, flunisolida, flucortolona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona.

Diuréticos: acetazolamida, amilorida, bendrofluazida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, ácido etacrínico, furosemida, metolazona, espironolactona, triamtereno.

Agentes antiparkinsonianos: mesilato de bromocriptina, maleato de lisurida.

20 Agentes gastrointestinales: bisacodilo, cimetidina, cisaprida, clorhidrato de difenoxilato, domperidona, famotidina, loperamida, mesalazina, nizatidina, omeprazol, clorhidrato de ondansetrón, clorhidrato de ranitidina, sulfasalazina.

Antagonistas de los receptores H1 de histamina: acrivastina, astemizol, cinarizina, ciclizina, ciproheptadina HCl, dimenhidrinato, flunarizina HCl, loratadina, meclozina HCl, oxatomida, terrenadina.

Agentes reguladores de lípidos: bezafibrato, clofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, probucol.

25 Nitratos y otros agentes antianginosos: nitrato de amilo, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol.

Agentes nutricionales: betacaroteno, vitamina A, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina D, vitamina E, vitamina K.

Analgésicos opioides: codeína, dextropropioxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, meptazinol, metadona, morfina, nalbufina, pentazocina.

30 Hormonas sexuales: citrato de clomifeno, danazol, etinilestradiol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, metilttestosterona, noretisterona, norgestrel, estradiol, estrógenos conjugados, progesterona, progestágenos sintéticos (también denominados progestágenos), estanozolol, estibestrol, tibolona, testosterona, ésteres de testosterona, incluidos los ésteres de ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido cáprico o decanoico, ácido octanoico o caprílico, ácido pelargónico, ácido undecanoico, ácido tridecanoico, ácido pentadecanoico, y, análogos cíclicos, de cadena ramificada de estos ácidos, análogos de testosterona, tales como metil-nortestosterona, y combinaciones de los mismos. Las progestinas sintéticas incluyen, por ejemplo, levonorgestrel, butanoato de levonorgestrel, drospirenona, noretisterona, desogestrel, etonorgestrel y medroxiprogesterona.

Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) activos por vía oral.

40 Estimulantes: anfetamina, dexanfetamina, dexfenfluramina, fenfluramina, mazindol.

Por supuesto, se pueden emplear mezclas de fármacos hidrofóbicos cuando sean eficaces terapéuticamente. Por ejemplo, en algunas realizaciones puede ser preferible la combinación de palmitato de testosterona con un inhibidor activo oralmente o con 5 $\alpha$ -reductasa Tipo I o Tipo II o la combinación de palmitato de testosterona con una progestina sintética.

45 Los sistemas de administración de fármacos de la presente invención y las composiciones que comprenden a los mismos, comprenden un fármaco o fármacos hidrofóbicos disueltos en un tensioactivo lipofílico y un tensioactivo hidrofílico. Un tensioactivo lipofílico como se define en la presente memoria tiene un equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) inferior a 10, y preferiblemente inferior a 5. Un tensioactivo hidrofílico como se define en la presente memoria tiene un HLB superior a 10. (HLB es una expresión empírica para la relación de los grupos hidrofílicos e hidrofóbicos de una molécula anfifílica de superficie activa, tal como un tensioactivo. Se emplea para indexar los tensioactivos y su valor

varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 45. Cuanto mayor es el HLB, más soluble en agua es el tensioactivo).

Según un aspecto de la presente invención, cada uno de los componentes del sistema de administración (*es decir*, los tensioactivos lipofílicos e hidrofílicos) tienen individualmente características disolventes y contribuyen, en parte, a solubilizar el ingrediente activo. Los tensioactivos lipofílicos que contribuyen sustancialmente a disolver el fármaco se definen en la presente memoria como disolvente "primario". Los disolventes primarios también pueden proporcionar características de "liberación sostenida" o "liberación controlada" al sistema de administración del fármaco. Los disolventes "secundarios" son tensioactivos hidrofílicos que también solubilizan el fármaco, aunque en menor medida que un disolvente primario. Además de disolver el fármaco, los disolventes secundarios facilitan la dispersión del sistema de administración en medios acuosos o fluidos intestinales y la posterior liberación del fármaco. En los casos en los que el disolvente secundario es un tensioactivo hidrofílico de alto punto de fusión, también puede proporcionar una liberación sostenida del fármaco, actuando sinérgicamente con el tensioactivo lipofílico.

Puede ser necesario un componente de tensioactivo hidrofílico para conseguir la emisión deseable del fármaco desde dentro de la formulación. Es decir, puede ser necesario un tensioactivo hidrofílico o un disolvente primario para liberar el fármaco del interior de la matriz portadora de lípidos. A este respecto, un tensioactivo de alto HLB, tal como Cremophor RH40, generalmente puede ser suficiente. En algunas formulaciones que incorporan niveles elevados de TP solubilizado, los inventores han observado que, en ausencia de un tensioactivo de alto HLB, no puede haber una liberación sustancial del fármaco de las mezclas que comprenden únicamente tensioactivos lipofílicos. Los niveles del tensioactivo con HLB alto se pueden ajustar para proporcionar una liberación óptima del fármaco sin comprometer la solubilización del ingrediente activo.

El componente del tensioactivo lipofílico, en algunas realizaciones, puede comprender además un tensioactivo de "liberación controlada". En otras palabras, además de ser un disolvente para el fármaco, el tensioactivo lipofílico también puede proporcionar una matriz semisólida y de liberación sostenida (SR, de sus siglas en inglés). Muchos excipientes semisólidos/SR están disponibles para un experto habitual en la técnica, pero aquellos que además son buenos disolventes para el fármaco son deseables en la presente invención. Por lo tanto, se debe dar preferencia a los excipientes lipídicos semisólidos que tienen un alto potencial de solubilización del fármaco. En un aspecto, los tensioactivos lipofílicos de "liberación controlada" muestran un punto de fusión de aproximadamente 25°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente de aproximadamente 35°C a aproximadamente 65°C, y más preferiblemente de 40°C a aproximadamente 60°C.

Sin embargo, para estar seguros, los tensioactivos de "liberación controlada" no necesitan limitarse a los tensioactivos lipofílicos en solitario. De hecho, algunos tensioactivos hidrofílicos en las composiciones de la presente invención también pueden proporcionar características de liberación controlada junto con un tensioactivo lipofílico.

Tensioactivos lipofílicos adecuados en los sistemas de administración de fármacos de la presente invención incluyen:

Ácidos grasos (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>, preferiblemente C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub>, más preferiblemente C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub>), por ejemplo, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido undecanoico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, y ácido linoléico. Se prefieren el ácido esteárico y el ácido palmítico.

Mono- y/o di-glicéridos de ácidos grasos, tal como Imwitor 988 (mono-/dicaprilato de glicerilo), Imwitor 742 (mono-dicaprilato/caprato de glicerilo), Imwitor 308 (mono-caprilato de glicerilo), Imwitor 191 (monoestearato de glicerilo), Softigen 701 (mono-/di-ricinoleato de glicerilo), Capmul MCM (caprilato/caprato de glicerilo), Capmul MCM(L) (forma líquida de Capmul MCM), Capmul GMO (mono-oleato de glicerilo), Capmul GDL (dilaurato de glicerilo), Maisine (mono-linoleato de glicerilo), Peceol (mono-oleato de glicerilo), Myverol 18-92 (monoglicéridos destilados de aceite de girasol) y Myverol 18-06 (monoglicéridos destilados de aceite de soja hidrogenado), Precirol ATO 5 (palmitoestearato de glicerilo) y Gelucire 39/01 (glicéridos semisintéticos, es decir, C<sub>12-18</sub> mono, di y triglicéridos). Los miembros preferidos de esta clase de tensioactivos lipofílicos son los glicéridos parciales de los ácidos oleico, palmítico y esteárico y mezclas de los mismos.

Ésteres acéticos, succínicos, lácticos, cítricos y/o tartáricos de monoglicéridos y/o diglicéridos de ácidos grasos, por ejemplo, Myvacet 9-45 (monoglicéridos acetilados destilados), Miglyol 829 (succinato de diglicerilo caprílico/cáprico), Myverol SMG (monoglicéridos mono/disuccinilados), Imwitor 370 (citrato de estearato de glicerilo), Imwitor 375 (monoestearato/citrato/lactato de glicerilo) y Crodatem T22 (ésteres del ácido diacetiltartárico de monoglicéridos).

Mono- y/o diésteres de propilenglicol de ácidos grasos, por ejemplo, Lauroglycol (monolaurato de propilenglicol), Mirpyl (monomiristato de propilenglicol), Captex 200 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol), Miglyol 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol) y Neobee M-20 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol).

Ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, tal como Plurol Oleique (oleato de poliglicerilo), Caprol ET (ácidos grasos mixtos de poliglicerilo) y Drewpol 10.10.10 (oleato de poliglicerilo).

Etoxilatos de aceite de ricino de bajo contenido en etoxilatos (HLB<10) tal como Etocas 5 (5 moles de óxido de etileno reaccionados con 1 mol de aceite de ricino) y Sandoxilato 5 (5 moles de óxido de etileno reaccionados con 1 mol de aceite de ricino).

- 5 Etoxilatos de ácido y éster formados por reacción de óxido de etileno con ácidos grasos o ésteres de glicerol de ácidos grasos (HLB<10) tales como Crodet 04 (ácido láurico polioxietileno (4)), Cithrol 2MS (ácido esteárico polioxietileno (2)), Marlosol 183 (polioxietileno (3) ácido esteárico) y Marlowet G12DO (glicerilo 12 EO dioleato). Ésteres de sorbitán de ácidos grasos, por ejemplo, Span 20 (monolaurato de sorbitán), Crill 1 (monolaurato de sorbitán) y Crill 4 (monooleato de sorbitán).
- Productos de transesterificación de triglicéridos de aceites vegetales naturales o hidrogenados y un polialquileno polioli (HLB<10), *por ejemplo*, Labrafil M1944CS (aceite de semilla de albaricoque polioxietilado), Labrafil M2125CS (aceite de maíz polioxietilado) y Gelucire 37/06 (coco hidrogenado polioxietilado). Se prefiere Labrafil M1944CS.
- 10 Etoxilatos de alcohol (HLB<10), *por ejemplo*, Volpo N3 (éter oleílico polioxietilado (3)), Brij 93 (éter oleílico polioxietilado (2)), Marlowet LA4 (éter laurílico polioxietilado (4)) y
- Pluronic, por ejemplo, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y copolímeros de bloques (HLB<10), *por ejemplo*, Synperonic PE L42 (HLB = 8) y Synperonic PE L61 (HLB = 3).
- 15 Si se desea, se pueden emplear mezclas de tensioactivos lipofílicos adecuados, tales como los enumerados anteriormente, y en algunos casos resultan ventajosas. Por ejemplo, se prefieren tensioactivos lipofílicos y matrices de liberación controlada de ésteres de palmitato de glicerol y estearato de glicerol en solitario y en mezclas.
- De los tensioactivos lipofílicos enumerados anteriormente, los adecuados como componente de "liberación controlada" incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, ácido palmítico, y sus ésteres de glicerol y PEG, Precirol AT05, Imwitor 191, Myverol 18-06, Imwitor 370, Imwitor 375, Caprol ET, Cithrol 2MS, Marosol 183, Gelucire 39/01 y combinaciones de los mismos.
- 20 Tensioactivos hidrofílicos aceptables farmacéuticamente: Cremophor RH40 (polioxietileno (40) aceite de ricino hidrogenado), Etocas 40 (polioxietileno (40) aceite de ricino).
- Como se mencionó, en un aspecto de la presente invención, cada uno de los componentes del sistema de administración (*es decir*, los tensioactivos lipofílicos e hidrofílicos) individualmente tiene características disolventes y contribuye, en parte, a solubilizar el ingrediente activo. De esta manera, sin estar ligado o limitado por la teoría, la
- 25 presente invención no requiere disolventes adicionales, tales como aceites digestibles y/o codisolventes adicionales.
- Otros ingredientes opcionales que se pueden incluir en las composiciones de la presente invención son los que se emplean de manera convencional en los sistemas de administración de fármacos a base de aceite, *por ejemplo*, antioxidantes, tales como tocoferol, acetato de tocoferol, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y galato de propilo; estabilizadores de pH, tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido acético, glicina,
- 30 arginina, lisina e hidrogenofosfato de potasio; agentes espesantes/suspensores, tales como aceites vegetales hidrogenados, cera de abejas, dióxido de silicio coloidal, manitol, gomas, celulosas, silicatos, bentonita; agentes aromatizantes, tales como aromas de cereza, limón y anís; edulcorantes, tales como aspartamo, acesulfano K, sucralosa, sacarina y ciclamatos; etc.
- Las proporciones relativas del tensioactivo lipofílico y el tensioactivo hidrofílico en el sistema portador del fármaco hidrofóbico preferido de esta invención no son, en general, especialmente críticas, salvo que la concentración de
- 35 tensioactivos lipofílicos e hidrofílicos debe ser suficiente para solubilizar el fármaco hidrofóbico y, sin embargo, liberarlo tanto *in vitro* como *in vivo*. Cabe señalar que en algunas realizaciones de la invención, un fármaco hidrofóbico puede servir como vehículo lipídico para otro. Más específicamente, por ejemplo, un éster de testosterona puede servir como vehículo para la testosterona. Incluso más específicamente, TP puede servir como un vehículo lipídico para la
- 40 testosterona. Asimismo, la TP puede servir, en algunas realizaciones, como su propio vehículo de "liberación controlada", lo que puede obviar la necesidad de lípidos de "liberación controlada" adicionales mencionados anteriormente.
- En general, se prefieren las siguientes concentraciones relativas, en peso, (los porcentajes se basan en el contenido total de tensioactivo hidrofílico y de tensioactivo o tensioactivos lipofílicos):
- 45 Tensioactivo hidrofílico: 5-60%, más preferiblemente 15-45%, y lo más preferiblemente 30-40%
- Tensioactivo lipofílico: 10-90%, más preferiblemente 20-80%, y lo más preferiblemente 30-60%
- Tensioactivo lipofílico de "liberación controlada": 1-40%, más preferiblemente 2,5-30%, y lo más preferiblemente 5-25%.
- 50 La concentración de fármaco en la formulación farmacéutica final será la necesaria para proporcionar el efecto terapéutico deseado del fármaco en cuestión, pero generalmente estará en el intervalo de 0,1% a 50% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 10% a 30% en peso, y lo más preferiblemente aproximadamente 10% y 20% en peso, basado en el peso de la composición final. Sin embargo, en muchos casos, debido a que las presentes composiciones pueden tener mejor biodisponibilidad que las composiciones conocidas del fármaco en cuestión, la concentración del fármaco se puede reducir en comparación con las preparaciones convencionales sin pérdida del

efecto terapéutico. Con referencia específica a la terapia con testosterona, los presentes inventores han aprendido que es deseable el empleo del palmitato del éster de T, en particular. De hecho, una vez absorbida, la cadena larga y completamente saturada del ácido graso en T reduce la tasa de hidrólisis del enlace éster, prolongando así la circulación del TP y, en consecuencia, de T. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención (*por ejemplo*, las formulaciones n<sup>os</sup> 50 y 54 (a continuación)) que comprenden TP tienen una vida media T de aproximadamente 8-9 horas. En comparación, la vida media de T es de aproximadamente 30 minutos y la del undecanoato de T es de aproximadamente 1,5 horas.

En otras realizaciones, las formulaciones de la presente invención pueden tener propiedades autoemulsionantes, formando una emulsión fina tras la dilución con medios acuosos o fluidos intestinales *in vivo*. En otras palabras, las formulaciones pueden tener un alto contenido de tensioactivo y lípido diseñado para una dispersión adecuada al mezclarlas con un medio acuoso. La descripción cualitativa de la propiedad de autoemulsión de las formulaciones de la invención se puede observar visualmente durante la disolución de las mismas *in vitro*. Por otro lado, se pueden tomar medidas cuantitativas del tamaño de partícula de las gotitas emulsionadas empleando dispersión de luz láser y/o medidas de turbidez en el medio de disolución mediante espectrofotómetro UV/VIS. Cualquiera de estas metodologías están disponibles y son conocidas por un experto en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden ser líquidas, semisólidas, o sólidas a temperatura ambiente, pero se presentan preferiblemente como líquidas o semisólidas. Las preparaciones sólidas se definen como medicamentos sólidos en polvo mezclados con excipientes en polvo y llenados directamente en cápsulas de gelatina dura o celulosa o comprimidos en forma de comprimidos. La presente invención, sin embargo, comprende preferiblemente un medicamento sólido en polvo (*por ejemplo*, TP) que se solubiliza en presencia de los excipientes tensioactivos lipídicos (*por ejemplo*, cualquier combinación de los tensioactivos lipofílicos e hidrofílicos indicados anteriormente). Por consiguiente, el punto de fusión de los tensioactivos empleados es un factor que puede determinar si la composición resultante será líquida o semisólida a temperatura ambiente. Las composiciones particularmente preferidas de la presente invención son formas de dosificación unitarias orales líquidas o semisólidas, más preferiblemente introducidas en cápsulas duras o blandas, *por ejemplo*, cápsulas de gelatina o celulosa. La tecnología para encapsular preparaciones farmacéuticas basadas en lípidos es bien conocida por los expertos en la técnica. Dado que los sistemas de administración y las formulaciones de la invención que se describen en la presente memoria no se limitan a ningún método de encapsulación, las técnicas de encapsulación específicas no se discutirán más.

Los sistemas de vehículos de fármacos y las preparaciones farmacéuticas según la presente invención se pueden preparar mediante técnicas convencionales para sistemas de vehículos de fármacos basados en lípidos. En un procedimiento típico para la preparación de los sistemas portadores preferidos de esta invención, el tensioactivo lipofílico se pesa en un recipiente de acero inoxidable adecuado y después el tensioactivo hidrofílico se pesa y se añade al recipiente. La mezcla de los dos componentes se puede efectuar mediante el empleo de un mezclador homogeneizador u otro dispositivo de alto cizallamiento. Si el material es sólido a temperatura ambiente, se aplica suficiente calor para asegurar la fusión y la fluidez sin descomposición química.

El tensioactivo lipofílico de "liberación controlada" se añade a continuación, si se desea, a los otros dos componentes en el recipiente de acero inoxidable y se mezcla empleando el equipo apropiado. A continuación, se pesa el fármaco hidrofóbico y se añade a la mezcla lipídica combinada y se continúa mezclando hasta que se prepara una disolución homogénea. La formulación se puede desairear antes de la encapsulación bien en cápsulas blandas o duras. En algunos casos, la formulación de relleno se puede mantener a temperatura elevada empleando un recipiente encamisado adecuado para ayudar al procesamiento.

Volviendo ahora a la administración de testosterona, en una realización de la presente invención, los sistemas de administración de fármacos de la presente invención pueden ser adecuados para la terapia con testosterona. La testosterona es el principal andrógeno endógeno en los hombres. Las células de Leydig en los testículos producen aproximadamente 7 mg de testosterona cada día, lo que da como resultado concentraciones séricas que oscilan de aproximadamente 300 a aproximadamente 1100 ng/dL. Las mujeres también sintetizan testosterona tanto en el ovario como en la glándula suprarrenal, pero la cantidad es aproximadamente una décima parte de la observada en los hombres eugonadales. La mayoría (aproximadamente 98%) de la testosterona circulante se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales y es activa biológicamente sólo cuando se libera en su forma libre. El término "libre" se define así como que no está unido o confinado dentro de, por ejemplo, biomoléculas, células y/o matrices lipídicas de las formulaciones de la invención descritas en la presente memoria. Generalmente, los medicamentos "libres" descritos en la presente memoria se refieren a medicamentos que son accesibles a las enzimas metabólicas que circulan en el suero.

Si bien la presente invención no se debe limitar a la administración de testosterona o cualquier éster particular del mismo, se ha encontrado que la TP ofrece características químicas y físicas únicas que hacen que su empleo sea preferible en algunas realizaciones. Los presentes inventores han aprendido que el éster de ácido palmítico de testosterona, en particular, puede producir una biodisponibilidad superior a la que se encuentra con otros ésteres equivalentes (*por ejemplo*, undecanoato de testosterona (TU)). Sin atenerse a ninguna teoría ni limitarse a ella, se cree que la TP es superior, en parte, a otros ésteres de testosterona, porque tiene un log P particularmente alto en comparación con análogos similares. (El log P para TP es mayor que 9 en comparación con un log P para TU de aproximadamente 6,5).



En consecuencia, el TP absorbido en el torrente sanguíneo se puede difundir pasivamente en los glóbulos rojos (RBCs, de sus siglas en inglés) que circulan en la sangre. Específicamente, debido a que el ácido palmítico es un componente importante de la membrana del RBC y se ha demostrado que se transporta a través de esta membrana, TP es más adecuado para estar en equilibrio y atravesar dicha membrana. De esta manera, una parte de la concentración total de TP libre en un momento dado se puede encontrar dentro de los RBCs. Además, cuando se limita a un RBC, cualquier TP en él está protegido de las esterases que se encuentran en el suero. Como la conversión de TP a testosterona es una consecuencia directa de la actividad de la esterasa, se espera que una mayor inaccesibilidad a las esterases prolongue la vida media de la TP. Por esta razón, se cree que el tiempo de residencia de TP en la sangre es mayor que el que se esperaría de otros ésteres saturados de cadena hidrocarbonada más corta.

Además, el empleo de TP, a diferencia de otros ésteres de testosterona administrados por vía oral, no parece elevar drásticamente la dihidrotestosterona sérica ("DHT") por encima de los niveles fisiológicos, que normalmente son aproximadamente de 1/10 de la testosterona (*es decir*, de aproximadamente 30 a 100 ng/dL) en hombres eugonadales. La testosterona interacciona con los respectivos receptores de andrógenos ya sea directamente o después de su conversión a DHT a través de la acción de la 5 $\alpha$ -reductasa. La DHT es un andrógeno más potente que la testosterona y algunos científicos creen que sus niveles elevados aumentan el riesgo de cáncer de próstata. Los niveles elevados de DHT son un problema destacado con la administración de, por ejemplo, TU. De esta manera, TP proporciona otra ventaja inesperada sobre otros ésteres de testosterona.

Ahora se describirán realizaciones específicas de la presente invención en ejemplos no limitantes. La Tabla 1 proporciona detalles de composición de varias formulaciones de testosterona (T) o ésteres de testosterona (T-ésteres), de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención. A efectos de cálculo, 1 mg de T equivale a: 1,39 mg de T-enantato; 1,58 mg de undecanoato de T; 1,43 mg de T-cipionato, y 1,83 mg de T-palmitato. TP es un T-éster preferido en algunas de las formulaciones enumeradas a continuación. Los detalles de las composiciones de la Tabla 1 (mg/cápsula y porcentaje en peso) se basan en un peso de relleno de 800 mg por cápsula de gelatina dura '00'. Sin embargo, a cantidades de éster de testosterona inferiores a aproximadamente 100 mg/cápsula, las formulaciones se pueden ajustar proporcionalmente para pesos de relleno totales más pequeños que permitirían el empleo de cápsulas de gelatina dura más pequeñas (*por ejemplo*, tamaño '0').

Asimismo, debería ser evidente para un experto en la técnica que muchos, si no todos, los tensioactivos dentro de una categoría (*por ejemplo*, lipofílicos, hidrofílicos, etc.) se pueden intercambiar con otro tensioactivo de la misma categoría. Por lo tanto, mientras que la Tabla 1 enumera formulaciones que comprenden Labrafil M1944CS (HLB = 3) y Precirol ATO5 (HLB = 2), un experto en la técnica debe reconocer que otros tensioactivos lipofílicos (*por ejemplo*, los enumerados anteriormente) también pueden ser adecuados. De manera similar, mientras que la Tabla 1 enumera formulaciones que comprenden Cremophor RH40 (HLB = 13) y Labrasol (HLB = 14), un experto en la técnica debería reconocer que otros tensioactivos hidrofílicos (*por ejemplo*, los enumerados anteriormente) pueden ser adecuados.

Tabla 1

| ID | T o T-éster      | Labrafil M1944CS | Precirol AT05    | Cremophor RH40   | Labrasol |
|----|------------------|------------------|------------------|------------------|----------|
| A  | 400<br>50,00%    | 109,68<br>13,71% | 66,49<br>8,31%   | 223,83<br>27,98% | -<br>-   |
| B  | 360<br>45,00%    | 120,64<br>15,08% | 73,14<br>9,14%   | 246,21<br>30,78% | -<br>-   |
| C  | 320<br>40,00%    | 131,61<br>16,45% | 79,79<br>9,97%   | 268,60<br>33,57% | -<br>-   |
| D  | 280<br>35,00%    | 142,58<br>17,82% | 86,44<br>10,80%  | 290,98<br>36,37% | -<br>-   |
| E  | 240<br>30,00%    | 153,55<br>19,19% | 93,09<br>11,64%  | 313,36<br>39,17% | -<br>-   |
| F  | 228,32<br>28,54% | 156,75<br>19,59% | 95,03<br>11,88%  | 319,9<br>39,99%  | -<br>-   |
| G  | 200<br>25,00%    | 164,52<br>20,56% | 99,74<br>12,47%  | 335,75<br>41,97% | -<br>-   |
| H  | 160<br>20,00%    | 175,48<br>21,94% | 106,39<br>13,30% | 358,13<br>44,77% | -<br>-   |
| I  | 120<br>15,00%    | 186,45<br>23,31% | 113,04<br>14,13% | 380,51<br>47,56% | -<br>-   |
| J  | 80<br>10,00%     | 197,42<br>24,68% | 119,69<br>14,96% | 402,90<br>50,36% | -<br>-   |
| K  | 40<br>5,00%      | 208,39<br>26,05% | 126,33<br>15,79% | 425,28<br>53,16% | -<br>-   |

## ES 2 930 658 T3

| ID | T o T-éster      | Labrafil M1944CS | Precirol AT05    | Cremophor RH40   | Labrasol         |
|----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| L  | 20<br>2,50%      | 213,87<br>26,73% | 129,66<br>16,21% | 436,47<br>54,56% | -<br>-           |
| M  | 400<br>50,00%    | 199,97<br>25,00% | 66,62<br>8,33%   | 133,40<br>16,68% | -<br>-           |
| N  | 360<br>45,00%    | 219,97<br>27,50% | 73,29<br>9,16%   | 146,74<br>18,34% | -<br>-           |
| O  | 320<br>40,00%    | 239,97<br>30,00% | 79,95<br>9,99%   | 160,08<br>20,01% | -<br>-           |
| P  | 280<br>35,00%    | 259,96<br>32,50% | 86,61<br>10,83%  | 173,42<br>21,68% | -<br>-           |
| Q  | 240<br>30,00%    | 279,96<br>35,00% | 93,27<br>11,66%  | 186,76<br>23,35% | --               |
| R  | 228,32<br>28,54% | 285,8<br>35,73%  | 95,22<br>11,90%  | 190,66<br>23,83% | -<br>-           |
| S  | 200<br>25,00%    | 299,96<br>37,49% | 99,94 12,49%     | 200,10<br>25,01% | -<br>-           |
| T  | 160<br>20,00%    | 319,96<br>39,99% | 106,60<br>13,32% | 213,45<br>26,68% | -<br>-           |
| U  | 120<br>15,00%    | 339,95<br>42,49% | 113,26<br>14,16% | 226,79<br>28,35% | -<br>-           |
| V  | 80<br>10,00%     | 359,95<br>44,99% | 119,92<br>14,99% | 240,13<br>30,02% | -<br>-           |
| W  | 40<br>5,00%      | 379,95<br>47,49% | 126,59<br>15,82% | 253,47<br>31,68% | -<br>-           |
| X  | 20<br>2,50%      | 389,95<br>48,74% | 129,92<br>16,24% | 260,14<br>32,52% | -<br>-           |
| AA | 400<br>50,00%    | 109,79<br>13,72% | 66,55<br>8,32%   | 149,72<br>18,72% | 73,94<br>9,24%   |
| BB | 360<br>45,00%    | 120,77<br>15,10% | 73,21<br>9,15%   | 164,69<br>20,59% | 81,33<br>10,17%  |
| CC | 320<br>40,00%    | 131,75<br>16,47% | 79,87<br>9,98%   | 179,66<br>22,46% | 88,72<br>11,09%  |
| DD | 280<br>35,00%    | 142,73<br>17,84% | 86,52<br>10,82%  | 194,64<br>24,33% | 96,12<br>12,01%  |
| EE | 240<br>30,00%    | 153,70<br>19,21% | 93,18<br>11,65%  | 209,61<br>26,20% | 103,51<br>12,94% |
| FF | 228,32<br>28,54% | 156,91<br>19,61% | 95,12<br>11,89%  | 213,98<br>26,75% | 105,67<br>13,21% |
| GG | 200<br>25,00%    | 164,68<br>20,59% | 99,83<br>12,48%  | 224,58<br>28,07% | 110,90<br>13,86% |
| HH | 160<br>20,00%    | 175,66<br>21,96% | 106,49<br>13,31% | 239,55<br>29,94% | 118,30<br>14,79% |
| II | 120<br>15,00%    | 186,64<br>23,33% | 113,14<br>14,14% | 254,52<br>31,82% | 125,69<br>15,71% |
| JJ | 80<br>10,00%     | 197,62<br>24,70% | 119,80<br>14,97% | 269,50<br>33,69% | 133,09<br>16,64% |
| KK | 40<br>5,00%      | 208,60<br>26,07% | 126,45<br>15,81% | 284,47<br>35,56% | 140,48<br>17,56% |
| LL | 20<br>2,50%      | 214,09<br>26,76% | 129,78<br>16,22% | 291,95<br>36,49% | 144,18<br>18,02% |
| MM | 400<br>50,00%    | 81,62<br>10,20%  | 94,47<br>11,81%  | 223,91<br>27,99% | -<br>-           |
| NN | 360<br>45,00%    | 89,78<br>11,22%  | 103,92<br>12,99% | 246,30<br>30,79% | -<br>-           |

## ES 2 930 658 T3

| ID | T o T-éster      | Labrafil M1944CS | Precirol AT05    | Cremophor RH40   | Labrasol |
|----|------------------|------------------|------------------|------------------|----------|
| OO | 320<br>40,00%    | 97,94<br>12,24%  | 113,37<br>14,17% | 268,69<br>33,59% | -<br>-   |
| PP | 280<br>35,00%    | 106,10<br>13,26% | 122,81<br>15,35% | 291,08<br>36,39% | -<br>-   |
| QQ | 240<br>30,00%    | 114,27<br>14,28% | 132,26<br>16,53% | 313,47<br>39,18% | -<br>-   |
| RR | 228,32<br>28,54% | 116,65<br>14,58% | 135,02<br>16,88% | 320,01<br>40,00% | -<br>-   |
| SS | 200<br>25,00%    | 122,43<br>15,30% | 141,71<br>17,71% | 335,86<br>41,98% | -<br>-   |
| TT | 160<br>20,00%    | 130,59<br>16,32% | 151,16<br>18,89% | 358,25<br>44,78% | -<br>-   |
| UU | 120<br>15,00%    | 138,75<br>17,34% | 160,60<br>20,08% | 380,64<br>47,58% | -<br>-   |
| VV | 80<br>10,00%     | 146,91<br>18,36% | 170,05<br>21,26% | 403,04<br>50,38% | -<br>-   |
| WW | 40<br>5,00%      | 155,08<br>19,38% | 179,50<br>22,44% | 425,43<br>53,18% | -<br>-   |
| XX | 20<br>2,50%      | 159,16<br>19,89% | 184,22<br>23,03% | 436,62<br>54,58% | -<br>-   |

5 La Tabla 2 proporciona detalles de la composición de varias formulaciones de TP de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención y la Figura 9 proporciona la disolución *in vitro* de formulaciones seleccionadas en la misma. La TP se puede sintetizar a través de la esterificación de testosterona con cloruro de palmitoilo en una mezcla de acetona/piridina. El palmitato de testosterona en bruto se purifica por filtración, se cristaliza en una mezcla de metanol/cloruro de metileno y se lava con metanol. Cuando sea necesario, la recristalización se puede realizar en heptano, seguida de un lavado con metanol.

Tabla 2

| F. Nº | Detalles de la composición (mg/cápsula y porcentaje en peso)* |                  |                |                  |                |                  |                  |                  |       |       | peso de relleno (mg)** |
|-------|---|------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|-------|-------|------------------------|
|       | TP  | LBR              | PRC5           | OA               | Peceol         | TPGS             | SO               | CRH40            | L'sol | M'tol |                        |
| 1     | 228,32<br>(40,0)  | 285,84<br>(50,0) | 57<br>(10,0)   |                  |                |                  |                  |                  |       |       | 570                    |
| 2     | 228,32<br>(40,0)  |                  | 57<br>(10,0)   | 228<br>(40,0)    | 57<br>(10,0)   |                  |                  |                  |       |       | 570                    |
| 3     | 228,32<br>(40,0)  | 171<br>(30,0)    |                | 114<br>(20,0)    | 57<br>(10,0)   |                  |                  |                  |       |       | 570                    |
| 4     | 228,32<br>(40,0)  | 171<br>(30,0)    |                | 114<br>(20,0)    |                | 57<br>(10,0)     |                  |                  |       |       | 570                    |
| 5     | 228,32<br>(40,0)  |                  |                | 114<br>(20,0)    |                | 57<br>(10,0)     | 171<br>(30,0)    |                  |       |       | 570                    |
| 6     | 228,32<br>(28,5)  | 476<br>(59,5)    | 95,2<br>(11,9) |                  |                |                  |                  |                  |       |       | 800                    |
| 7     | 228,32<br>(28,5)  |                  | 95,2<br>(11,9) | 380,8<br>(47,6)  | 95,2<br>(11,9) |                  |                  |                  |       |       | 800                    |
| 8     | 228,32<br>(28,5)  |                  |                | 190,4<br>(23,8)  |                | 95,2<br>(11,9)   | 285,6<br>(35,7)  |                  |       |       | 800                    |
| 9     | 228,32<br>(28,5)  | 285,84<br>(35,7) | 95,2<br>(11,9) |                  |                |                  |                  | 190,56<br>(23,8) |       |       | 800                    |
| 10    | 228,32<br>(28,5)  |                  |                | 190,56<br>(23,8) |                | 190,56<br>(23,8) | 190,56<br>(23,8) |                  |       |       | 800                    |
| 11    | 228,32<br>(28,5)  | 190,56<br>(23,8) | 95,2<br>(11,9) | 190,56<br>(23,8) |                |                  |                  | 95,2<br>(11,9)   |       |       | 800                    |

## ES 2 930 658 T3

| F. Nº | Detalles de la composición (mg/cápsula y porcentaje en peso)* |                   |                |                  |                |                |                  |                  |                  |                  | peso de relleno (mg)** |
|-------|---|-------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------|
|       | TP  | LBR               | PRC5           | OA               | Peceol         | TPGS           | SO               | CRH40            | L'sol            | M'tol            |                        |
| 12    | 228,32<br>(28,5)  | 190,56<br>(23,8)  |                | 190,56<br>(23,8) | 95,2<br>(11,9) |                |                  |                  | 95,2<br>(11,9)   |                  | 800                    |
| 13    | 228,32<br>(28,5)  | 190,56<br>(23,8)  |                |                  |                |                | 190,56<br>(23,8) | 95,2<br>(11,9)   | 95,2<br>(11,9)   |                  | 800                    |
| 14    | 228,32<br>(28,5)  |                   |                | 285<br>(35,7)    | 95,2<br>(11,9) | 95,2<br>(11,9) |                  |                  | 95,2<br>(11,9)   |                  | 800                    |
| 15    | 228,32<br>(28,5)  | 285,84<br>(35,7)  | 20,0<br>(2,50) |                  |                |                |                  | 265,6<br>(33,2)  |                  |                  | 800                    |
| 16    | 228,32<br>(28,5)  | 285,84<br>(35,7)  | 20,0<br>(2,50) | 40,0<br>(5,00)   |                |                |                  | 225,6<br>(28,2)  |                  |                  | 800                    |
| 17    | 228,32<br>(28,5)  | 285,84<br>(35,7)  |                | 80,0<br>(10,0)   |                |                |                  | 205,6<br>(25,7)  |                  |                  | 800                    |
| 18    | 228,32<br>(28,5)  | 95,20<br>(11,9)   |                | 190,56<br>(23,8) |                |                |                  | 285,6<br>(35,7)  |                  |                  | 800                    |
| 19    | 228,32<br>(50,73)   | 133,08<br>(29,57) |                |                  |                |                |                  | 88,672<br>(19,7) |                  |                  | 450                    |
| 20    | 228,32<br>(28,5)  | 285,84<br>(35,7)  |                |                  |                |                |                  | 200,28<br>(25,0) | 85,72<br>(10,7)  |                  | 800                    |
| 21    | 228,32<br>(28,5)  | 285,84<br>(35,7)  | 95,2<br>(11,9) |                  |                |                |                  |                  |                  | 190,67<br>(23,8) | 800                    |
| 22    | 228,32<br>(28,5)  | 240,33<br>(30,0)  | 65,7<br>(8,2)  |                  |                |                |                  | 160,22<br>(20,0) |                  | 105,74<br>(13,2) | 800                    |
| 23    | 228,32<br>(28,5)  | 157,02<br>(19,6)  | 95,2<br>(11,9) |                  |                |                |                  | 320,45<br>(40,0) |                  |                  | 800                    |
| 24    | 228,32<br>(28,5)  | 157,02<br>(19,6)  | 95,2<br>(11,9) |                  |                |                |                  | 214,4<br>(26,8)  | 105,74<br>(13,2) |                  | 800                    |
| 25    | 228,32<br>(28,5)  | 157,02<br>(19,6)  | 65,6<br>(8,2)  |                  |                |                |                  | 349,6<br>(43,7)  |                  |                  | 800                    |
| 26    | 228,32<br>(28,5)  | 157,02<br>(19,6)  | 40,0<br>(5,0)  |                  |                |                |                  | 375,2<br>(46,9)  |                  |                  | 800                    |
| 57    | 182,65<br>(22,83)   | 229,35<br>(28,7)  | 20,0<br>(2,5)  |                  |                |                |                  | 368,0<br>(46,0)  |                  |                  | 800                    |
| 58    | 120,0<br>(15,0)   | 520,0<br>(65,0)   | 20,0<br>(2,5)  |                  |                |                |                  | 140,0<br>(17,5)  |                  |                  | 800                    |

\*TP: Palmitato de testosterona; LBR: Labrafil M1944CS; PRC5: Precirol ATO5; OA: Ácido oleico refinado; SO: Aceite de soja refinado; TPGS: succinato de D- $\alpha$ -tocoferilo PEG1000; CRH 40: Cremophor RH40; L'sol: Labrasol; M'tol: Manitol

- 5 \*\*Rellenado en cápsula de tamaño "0" (570 mg) o cápsula "00" (800 mg) Los Ejemplos 1-8, 10, 12, 14, 21-23, 25, 26, 57 y 58 son sólo ejemplos de referencia. Una formulación preferida de TP de acuerdo con la presente invención es:

| Componente                | mg/cápsula | %, p/p |
|---------------------------|------------|--------|
| Palmitato de testosterona | 228,32     | 28,5   |
| Cremophor® RH40           | 320,45     | 40,0   |
| Labrafil® M 1944 CS       | 157,02     | 19,6   |
| Precirol® ATO 5           | 95,20      | 11,9   |
| Total:                    | 800        | 100,0  |

- 10 En algunas realizaciones, puede ser deseable reducir la concentración absoluta de testosterona y/o un éster de la misma para promover una liberación relativamente más rápida de la testosterona y/o del éster desde dentro del vehículo lipídico. Es decir, se ha encontrado, sorprendentemente, que reducir la concentración de TP puede, en

## ES 2 930 658 T3

5 algunos casos, conferir una cinética de liberación más rápida. Por ejemplo, para una liberación significativa de TP dentro de un período de aproximadamente dos horas, se prefiere una concentración de TP de menos de aproximadamente el 23 por ciento en peso. En alguna realización, se prefiere un porcentaje en peso de menos de aproximadamente 20, más preferiblemente un porcentaje en peso de menos de aproximadamente 18, y lo más preferiblemente un porcentaje en peso de menos de aproximadamente 15. Sin estar vinculado o limitado a ninguna teoría se cree que TP a niveles superiores a aproximadamente 23 por ciento en peso puede, de hecho, retardar su propia liberación. Por ejemplo, las formulaciones según la presente invención que comprenden menos de aproximadamente el 23 por ciento en peso de TP pueden liberar 50-70% del fármaco en 1 hora y de 80 a casi 100% en 2 horas. Por otro lado, las formulaciones según la presente invención que comprenden más del 23 por ciento en peso de TP liberan menos del 5% del fármaco en 1 hora y menos del 70% en 6 horas.

10 La Tabla 3 proporciona detalles de la composición de varias formulaciones de TP, que en algunos casos, tienen concentraciones de TP más bajas que las de la Tabla 2 y de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención. La Figura 10 proporciona la disolución *in vitro* de formulaciones seleccionadas de la Tabla 3.

Tabla 3

| F N°   | Composición (mg/cápsula y % peso) |                  |                  |                  |                  |                  |                |                | Peso de relleno (mg) |
|--------|-----------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------|----------------|----------------------|
|        | TP                                | Labrasol         | Cremophor RH40   | Ácido oleico     | Capmul MCM(L)    | Tween 80         | Precirol ATO 5 | Gelucire 39/01 |                      |
| 27     | 320,0<br>(40,0%)                  | -                | 240,0<br>(30,0%) | 220,0<br>(27,5%) | -                | -                | 20,0<br>(2,5%) | -              | 800                  |
| 28     | 364,0<br>(45,5%)                  | -                | 160,0<br>(20,0%) | 80 (10,0%)       | 176,0<br>(22,0%) | -                | 20,0<br>(2,5%) | -              | 800                  |
| 29     | 320,0<br>(40%)                    | 160,0<br>(20%)   | -                | -                | 300,0<br>(37,5%) | -                | -              | 20,0<br>(2,5%) | 800                  |
| 30,34  | 120,0<br>(15,0%)                  | -                | -                | -                | 680,0<br>(85,0%) | -                | -              | -              | 800                  |
| 31, 35 | 120,0<br>(15,0%)                  | -                | -                | -                | 560,0<br>(70,0%) | 120,0<br>(15,0%) | -              | -              | 800                  |
| 32     | 228,0<br>(28,5%)                  | -                | 296,0<br>(37,0%) | 80,0<br>(10,0%)  | 176,0<br>(22,0%) | -                | 20,0<br>(2,5%) | -              | 800                  |
| 33     | 228,0<br>(28,5%)                  | 240,0<br>(30,0%) | -                | -                | 312,0<br>(39,0%) | -                | -              | 20,0<br>(2,5%) | 800                  |
| 36     | 120,0<br>(15%)                    | -                | 300,0<br>(37,5%) | 120,0<br>(15,0%) | 240,0<br>(30,0%) | -                | 20,0<br>(2,5%) | -              | 800                  |
| 37     | 120,0<br>(15%)                    | 300,0<br>(37,5%) | -                | -                | 360,0<br>(45,0%) | -                | -              | 20,0<br>(2,5%) | 800                  |
| 38     | 176,0<br>(22,0%)                  | -                | -                | -                | 624,0<br>(78,0%) | -                | -              | -              | 800                  |
| 39     | 228,0<br>(28,5%)                  | -                | -                | -                | 572,0<br>(71,5%) | -                | -              | -              | 800                  |
| 40     | 176,0<br>(22,0%)                  | -                | -                | -                | 504,0<br>(63,0%) | 120,0<br>(15,0%) | -              | -              | 800                  |
| 41     | 176,0<br>(22,0%)                  | -                | 120,0<br>(15%)   | -                | 504,0<br>(63,0%) | -                | -              | -              | 800                  |
| 42     | 176,0<br>(22,0%)                  | 120,0<br>(15,0%) | -                | -                | 504,0<br>(63,0%) | -                | -              | -              | 800                  |
| 43     | 120,0<br>(15%)                    | 680,0<br>(85%)   | -                | -                | -                | -                | -              | -              | 800                  |
| 44     | 120,0<br>(15%)                    | 340,0<br>(42,5%) | -                | -                | 320,0<br>(40,0%) | -                | -              | 20,0<br>(2,5%) | 800                  |
| 45     | 120,0<br>(15%)                    | -                | -                | 680,0<br>(85%)   | -                | -                | -              | -              | 800                  |
| 46     | 120,0<br>(15%)                    | -                | 680,0<br>(85%)   | -                | -                | -                | -              | -              | 800                  |

## ES 2 930 658 T3

| F N° | Composición (mg/cápsula y % peso) |                   |                   |                    |                    |          |                |                | Peso de relleno (mg) |
|------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|----------|----------------|----------------|----------------------|
|      | TP                                | Labrasol          | Cremonophor RH40  | Ácido oleico       | Capmul MCM(L)      | Tween 80 | Precirol ATO 5 | Gelucire 39/01 |                      |
| 47   | 120,0<br>(15%)                    | -                 | 660,0<br>(82,5%)  | -                  | -                  | -        | -              | 20,0<br>(2,5%) | 800                  |
| 48   | 176,0<br>(22,0%)                  | 120,0<br>(15,0%)  | -                 | -                  | 504,0<br>(63,0%)   | -        | -              | -              | 800                  |
| 49   | 120,0<br>(15,0%)                  | -                 | --                | 408,0<br>(51%)     | 272,0<br>(34%)     | -        | -              | -              | 800                  |
| 50   | 120,0<br>(15%)                    | -                 | -                 | 370,48<br>(46,31)  | 246,88<br>(30,86%) | -        | -              | -              | 800                  |
| 51   | 120,0<br>(15%)                    | 140,0<br>(17,5%)  | -                 | -                  | 520,0<br>(65,0%)   | -        | -              | 20,0<br>(2,5%) | 800                  |
| 52   | 182,65<br>(22,83%)                | 97,36<br>(12,17%) | -                 | -                  | 520,0<br>(65,0%)   | -        | -              | -              | 800                  |
| 53   | 182,65<br>(22,83%)                | -                 | 97,36<br>(12,17%) | 208,0<br>(26%)     | 312,0<br>(39%)     | -        | -              | -              | 800                  |
| 54   | 120,0<br>(15%)                    | -                 | -                 | 204,0<br>(25,5%)   | 476,0<br>(59,5%)   | -        | -              | -              | 800                  |
| 55   | 182,65<br>(22,83%)                | -                 | -                 | 185,21<br>(23,15%) | 432,15<br>(54,02%) | -        | -              | -              | 800                  |
| 56   | 182,65<br>(22,83%)                | -                 | -                 | 185,21<br>(67,01%) | 81,28<br>(10,16%)  | -        | -              | -              | 800                  |
| 59   | 120,0<br>(15%)                    | -                 | 320,0<br>(40%)    | -                  | 340,0<br>(42,5%)   | -        | -              | 20,0<br>(2,5%) | 800                  |

Los Ejemplos 29, 30, 34, 31, 35, 33, 37-40, 42-45, 48-52 y 54-56 son sólo ejemplos de referencia. Los números de la formulación 50, 51 y 54 son las realizaciones preferidas. Además, mientras que una variedad de disolventes pueden ser útiles en las formulaciones presentadas en la Tabla 3, los disolventes preferidos pueden tener las siguientes características: ácidos grasos de C<sub>4</sub>-C<sub>24</sub> y/o sus mono-/diésteres de glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sorbitán, en solitario o en mezclas. Los ácidos grasos y ésteres preferidos son de C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>, saturados e insaturados. Además, los disolventes incluyen, ésteres de ácidos grasos con alcoholes inferiores, tales como oleato de etilo, linoleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oleato de isopropilo y linoleato de isopropilo.

### Ejemplo

Las formulaciones 50 y 54 se administraron a 6 pacientes; la número 50 se administró una vez al día ("QD") en forma de dos cápsulas por dosis (100 mg de equivalentes de T/cápsula) y la número 54 se administró una y dos veces al día ("BID") en forma de tres cápsulas por dosis (66 mg de equivalentes de T/cápsula). La media de los perfiles de estado estacionario después de 7 días de tratamiento con uno de los tres regímenes, respectivamente, se muestran en la Figura 11. El perfil farmacocinético para la formulación 54 BID era relativamente uniforme durante todo el período de 24 horas y tuvo un punto mínimo del perfil medio en aproximadamente el 70% del pico del perfil medio. Los datos adicionales de la formulación 54 incluyen:

- Aumento medio de T sérica desde el inicio de 275 ng/dL
- Niveles séricos medios de T en el extremo inferior del intervalo normal, *es decir*, aproximadamente 325 ng/dL.
- Liberación relativamente rápida (T<sub>max</sub> de aproximadamente 1 hora)
- Vida media terminal estimada de T en estado estacionario de aproximadamente 8-9 horas
- Elevación constante relacionada con la dosis en los niveles basales de T sérica durante el período de tratamiento de 7 días
- Nivel medio de DHT en suero en estado estacionario de 114 ng/dL (Figura 12)

Se realizó una simulación del perfil farmacocinético de la formulación 50 administrada dos veces al día y se comparó con el perfil observado para la formulación 54 administrada dos veces al día. La simulación predice un aumento de aproximadamente 384 ng/dL en C<sub>medio</sub> durante el período de 24 horas para la formulación 50 sobre la formulación 54 (Figura 13).

En otras realizaciones de la presente invención, métodos y composiciones para modular (*es decir*, mantener) la tasa de testosterona sérica disponible mediante la incorporación de un componente o componentes que pueden modular bioquímicamente (1) la absorción de TP, (2) el metabolismo de TP a T, y/o (3) el metabolismo de T a DHT. Por ejemplo, la inclusión de ésteres de ácidos grasos de cadena media a larga puede mejorar la absorción de TP. Sin estar unido o vinculado a la teoría, los presentes inventores creen que el empleo de cantidades eficaces de ésteres de ácidos grasos, en particular ésteres de palmitato, tales como palmitato de ascorbilo, palmitato de retinilo, palmitato de sorbitán y mezclas de los mismos, pueden establecer una competencia entre dicho éster y TP para la actividad esterasa endógena. De hecho, se cree que el metabolismo del éster de testosterona, en general, se puede retrasar con la administración de una cantidad eficaz de un éster de un ácido graso de cadena media o larga (*por ejemplo*, ésteres de ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido cáprico o decanoico, ácido octanoico o caprílico, ácido pelargónico, ácido undecanoico, ácido tridecanoico, ácido pentadecanoico, y la cadena ramificada, análogos cíclicos de estos ácidos). De esta manera, más TP puede evitar la hidrólisis en el intestino y entrar al torrente sanguíneo. En otras palabras, el éster de ácido graso puede inhibir competitivamente las esterasas que, de otro modo, metabolizarían la TP. La Tabla 4 proporciona cantidades eficaces de inhibidores del metabolismo del éster de testosterona. Los ejemplos de otros ésteres o combinaciones de los mismos incluyen extractos botánicos o ésteres benignos empleados como aditivos alimentarios (*por ejemplo*, propilparabeno, acetato de octilo, y acetato de etilo).

Otros componentes que pueden modular la absorción de TP incluyen inhibidores "naturales" y sintéticos de la 5 $\alpha$ -reductasa, que está presente en los enterocitos y cataliza la conversión de T en DHT. La inhibición completa o parcial de esta conversión puede aumentar y mantener los niveles séricos elevados de T después de la dosificación oral con TP, al mismo tiempo que reduce los niveles séricos de DHT. El aceite de borraja, que contiene una cantidad significativa del inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa ácido gamma-linoleico (GLA), es un ejemplo de modulador "natural" del metabolismo de TP. Aparte del aceite de borraja, por supuesto, el GLA se podría añadir directamente como un componente separado de las formulaciones de TP descritas en la presente memoria. Se conocen en la técnica muchos inhibidores naturales de la 5 $\alpha$ -reductasa (*por ejemplo*, galato de epigalocatequina, una catequina derivada principalmente del té verde y extracto de palma enana americana de las bayas de la especie *Serenoa repens*), de las cuales todas pueden ser adecuadas en la presente invención. Ejemplos no limitantes de inhibidores sintéticos de la 5 $\alpha$ -reductasa adecuados en la presente invención incluyen finasterida y dutasterida.

Además de los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, la presente invención contempla el empleo de inhibidores del metabolismo de T a través de otros mecanismos. Uno de dichos puntos de inhibición puede ser la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 que está presente en los enterocitos y en las células del hígado y, por lo tanto, es capaz de metabolizar la testosterona. Por consiguiente, las formulaciones de la presente invención, en algunas realizaciones, incluyen aceite de menta, que se sabe que contiene factores capaces de inhibir CYP3A4.

La Tabla 4 proporciona detalles de composición de varias formulaciones de TP que comprenden ingredientes para modular la absorción de TP (*es decir*, palmitato de ascorbilo, aceite de borraja y aceite de menta). Las Figuras 14 y 15 muestran perfiles de disolución *in vitro* representativos para seleccionar formulaciones de TP en tampón de fosfato (PBS) o en fluido intestinal simulado en estado de alimentación (FeSSIF), respectivamente.

Tabla 4

| F. N° | Composición % p/p (mg/cápsula "00") <sup>1</sup> |                        |                |              |               |        |                   |                 | Peso de relleno (mg) <sup>2</sup> |
|-------|--|------------------------|----------------|--------------|---------------|--------|-------------------|-----------------|-----------------------------------|
|       | TP   | Palmitato de ascorbilo | Cremophor RH40 | Cremophor EL | Ácido oleico  | Peceol | Aceite de borraja | Aceite de menta |                                   |
| 62    | 30,0<br>(240)                                    | 2,5<br>(20)            | -              | -            | 67,5<br>(540) | -      | -                 | -               | 800                               |
| 62A   | 15,0<br>(120)                                    | 2,5<br>(20)            | -              | -            | 82,5<br>(660) | -      | -                 | -               | 800                               |
| 63    | 30,0<br>(240)                                    | 5,0<br>(40)            | -              | -            | 65,0<br>(520) | -      | -                 | -               | 800                               |
| 63A   | 22,9<br>(183)                                    | 5,0<br>(40)            | 12,2<br>(97)   | -            | 60,0<br>(480) | -      | -                 | -               | 800                               |
| 64    | 15,0<br>(120)                                    | 15,0<br>(120)          | -              | -            | 70,0<br>(560) | -      | -                 | -               | 800                               |

## ES 2 930 658 T3

| F. N° | Composición % p/p (mg/cápsula "00") <sup>1</sup> |                        |                |               |               |               |                   |                 | Peso de relleno (mg) <sup>2</sup> |
|-------|--|------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|-----------------|-----------------------------------|
|       | TP   | Palmitato de ascorbilo | Cremophor RH40 | Cremophor EL  | Ácido oleico  | Peceol        | Aceite de borraja | Aceite de menta |                                   |
| 64A   | 15,0<br>(120)                                    | 10,0<br>(80)           | 25,0<br>(200)  | -             | 50,0<br>(400) | -             | -                 | -               | 800                               |
| 65    | 22,9<br>(183)                                    | -                      | 25,0<br>(200)  | -             | 52,0<br>(417) | -             | -                 | -               | 800                               |
| 66    | 15,0<br>(120)                                    | -                      | 42,5<br>(340)  | -             | -             | 42,5<br>(340) | -                 | -               | 800                               |
| 67    | 15,0<br>(120)                                    | -                      | 30,0<br>(240)  | -             | -             | 55,0<br>(440) | -                 | -               | 800                               |
| 68    | 22,9<br>(183)                                    | -                      | 20,0<br>(160)  | -             | 45,0<br>(360) | 12,0<br>(96)  | -                 | -               | 800                               |
| 69    | 22,9<br>(183)                                    | -                      | -              | -             | 53,0<br>(424) | 19,0<br>(152) | -                 | -               | 800                               |
| 70    | 22,9<br>(183)                                    | 10,0<br>(80)           | 25,0<br>(200)  | -             | 22,1<br>(177) | -             | 10,0<br>(80)      | 10,0<br>(80)    | 800                               |
| 70B   | 22,9<br>(183)                                    | 2,5<br>(20)            | 20,0<br>(160)  | -             | 39,7<br>(318) | -             | 10,0<br>(80)      | 5,0<br>(40)     | 800                               |
| 71    | 15,0<br>(120)                                    | 10,0<br>(80)           | 25,0<br>(200)  | -             | 30,0<br>(240) | -             | 10,0<br>(80)      | 10,0<br>(80)    | 800                               |
| 71A   | 10,0<br>(80)                                     | 2,5<br>(20)            | 20,0<br>(160)  | -             | 52,5<br>(420) | -             | 10,0<br>(80)      | 5,0<br>(40)     | 800                               |
| 71B   | 15,0<br>(120)                                    | 2,5<br>(20)            | 20,0<br>(160)  | -             | 47,5<br>(380) | -             | 10,0<br>(80)      | 5,0<br>(40)     | 800                               |
| 72    | 15,0<br>(120)                                    | -                      | 60,0<br>(480)  | -             | 25,0<br>(200) | -             | -                 | -               | 800                               |
| 73    | 15,0<br>(120)                                    | -                      | -              | 60,0<br>(480) | 25,0<br>(200) | -             | -                 | -               | 800                               |

<sup>1</sup> Pesos en miligramos redondeados al número entero más cercano

<sup>2</sup> ± 1 mg

Los ejemplos 62, 62A, 63, 70, 70B, 71, 71A, 71B y 73 son sólo ejemplos de referencia.

- 5 Los sistemas de administración de fármacos, en un aspecto de la presente invención, proporcionan la flexibilidad necesaria para conseguir perfiles farmacocinéticos deseables. Específicamente, las formulaciones se pueden adaptar para administrar medicamentos en una concentración sérica máxima relativamente temprana ( $T_{max}$ ) o uno que aparezca más tarde. Véanse las Figuras 1, 3, 5 y 7 frente a las Figuras 2, 4, 6 y 8, respectivamente. De manera similar, las formulaciones se pueden adaptar para tener una caída relativamente pronunciada o amplia en la concentración sérica del fármaco al obtener  $T_{max}$ . Véanse las Figuras 1, 3, 5 y 7 frente a las Figuras 2, 4, 6 y 8, respectivamente. Por consiguiente, las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar una vez al día, dos veces al día, o en dosis múltiples al día, dependiendo de, por ejemplo, la preferencia y conveniencia del paciente.

15 Una forma en la que se pueden modificar las formulaciones para afectar estos cambios es calibrar la proporción de tensioactivos lipofílicos. La magnitud y el momento de  $T_{max}$ , por ejemplo, se puede ver afectado no sólo por el tipo de lípidos empleados, sino también por las proporciones de los mismos. Por ejemplo, para obtener un  $T_{max}$  relativamente temprano, o una liberación rápida del medicamento del sistema de administración, la concentración del tensioactivo lipofílico de "liberación controlada" (*por ejemplo*, Precirol) se puede reducir en relación con la concentración de los otros disolventes lipofílicos (*por ejemplo*, Labrafil M1944CS). Por otro lado, para conseguir un  $T_{max}$  retardado se puede aumentar el porcentaje de tensioactivo lipofílico de "liberación controlada" en la composición. Las Figuras 9 y 10 muestran curvas de disolución *in vitro* de TP de tres formulaciones, respectivamente, en un medio de disolución tamponado con fosfato que incorpora TritonX-100 como tensioactivo de acuerdo con la presente invención.

20 Sin estar ligado o limitado a la teoría, se cree que las formulaciones de la invención descritas en la presente memoria, en un aspecto, mejoran la absorción de un medicamento en la misma por el sistema linfático intestinal. De esta forma,



5 los sistemas de administración de fármacos de la presente invención pueden proporcionar formulaciones de liberación prolongada que pueden administrar testosterona al suero durante varias horas. Se considera que la vida media sérica de la testosterona en los hombres está en el intervalo de 10 a 100 minutos, con el intervalo superior para la testosterona administrada en una forma (*es decir*, TU) que favorece la absorción linfática. Sin embargo, las dosis orales de la presente invención se pueden tomar por un paciente que necesite terapia con testosterona una vez cada aproximadamente doce horas para mantener los niveles deseables de testosterona en suero. En una realización más preferida, las dosis orales se toman por un paciente que necesita terapia con testosterona una vez cada aproximadamente veinticuatro horas. En general, los niveles de testosterona "deseables" son aquellos niveles que se encuentran en un sujeto humano caracterizado por no tener deficiencia de testosterona.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende palmitato de testosterona o un éster de testosterona; y dos o más componentes lipídicos, al menos el primero de los cuales comprende un tensioactivo hidrofílico seleccionado de Cremaphor RH40™ (polioxietileno (40) aceite de ricino hidrogenado) y Etocas 40™ (polioxietileno (40) aceite de ricino);
- 5 Al menos el segundo de los cuales comprende un tensioactivo lipofílico que proporciona la liberación controlada de palmitato de testosterona o un éster de testosterona del mismo seleccionado de:
- Ácidos grasos (C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>);
- Mono- y/o diglicéridos de ácidos grasos;
- Ésteres acético, succínico, láctico, cítrico y/o tartárico de mono y/o diglicéridos de ácidos grasos;
- 10 Mono- y/o diésteres de ácidos grasos de propilenglicol;
- Ésteres de poliglicerol de ácidos grasos;
- Etoxilatos de ácidos y ésteres formados por reacción de óxido de etileno con ácidos grasos o ésteres de glicerol de ácidos grasos (HLB<10);
- Ésteres de sorbitán de ácidos grasos;
- 15 Productos de transesterificación de triglicéridos de aceites vegetales naturales o hidrogenados y un polialquilenpoliol (HLB<10);
- Etoxilatos de alcohol (HLB<10); y
- Pluronic,
- 20 en donde la formulación contiene componentes que pueden modular la absorción de testosterona seleccionados de inhibidores naturales y sintéticos de la 5 $\alpha$ -reductasa e inhibidores de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 donde el tensioactivo lipofílico se selecciona de:
- Ácido esteárico y ácido palmítico;
- 25 Imwitor 988 (mono-/dicaprilato de glicerilo), Imwitor 742 (mono-dicaprilato/caprato de glicerilo), Imwitor 308 (mono-caprilato de glicerilo), Imwitor 191 (monoestearato de glicerilo), Softigen 701 (mono-/ di-ricinoleato de glicerilo), Capmul MCM (caprilato/caprato de glicerilo), Capmul MCM(L) (forma líquida de Capmul MCM), Capmul GMO (monooleato de glicerilo), Capmul GDL (dilaurato de glicerilo), Maisine (monolinoleato de glicerilo), Peceol (monooleato de glicerilo), Myverol 18-92 (monoglicéridos destilados de aceite de girasol) y Myverol 18-06 (monoglicéridos destilados de aceite de soja hidrogenado), Precirol ATO 5 (palmitoestearato de glicerilo) y Gelucire 39/01 (glicéridos, semi-sintéticos, es decir, mono, di y triglicéridos de C<sub>12-18</sub>);
- 30 Myvacet 9-45 (monoglicéridos acetilados destilados), Miglyol 829 (succinato de diglicerilo caprílico/cáprico), Myverol SMG (monoglicéridos mono/di-succinilados), Imwitor 370 (citrato de estearato de glicerilo), Imwitor 375 (monoestearato/citrato/lactato de glicerilo) y Crodatem T22 (ésteres diacetiltartárico de monoglicéridos);
- 35 Lauroglicol (monolaurato de propilenglicol), Mirpyl (monomiristato de propilenglicol), Captex 200 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol), Miglyol 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol) y Neobee M-20 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol);
- Plurol oleique (oleato de poliglicerilo), Caprol ET (ácidos grasos mixtos de poliglicerilo) y Drewpol 10.10.10 (oleato de poliglicerilo);
- 40 Etocas 5 (5 moles de óxido de etileno reaccionados con 1 mol de aceite de ricino) y Sandoxilato 5 (5 moles de óxido de etileno reaccionados con 1 mol de aceite de ricino);
- Crodet 04 (polioxietileno (4) ácido láurico), Cithrol 2MS (polioxietileno (2) ácido esteárico), Marlosol 183 (polioxietileno (3) ácido esteárico) y Marlowet G12DO (dioleato 12 EO de glicerilo);
- Span 20 (monolaurato de sorbitán), Crill 1 (monolaurato de sorbitán) y Crill 4 (monooleato de sorbitán);
- 45 Labrafil M1944CS (aceite de semilla de albaricoque polioxietilado), Labrafil M2125CS (aceite de maíz polioxietilado) y Gelucire 37/06 (coco hidrogenado polioxietilado);
- Volpo N3 (éter oleílico polioxietilado (3), Brij 93 (éter oleílico polioxietilado (2), Marlowet LA4 (éter laurílico

polioxietilado (4)); y

Synperonic PE L42 y Synperonic PE L61.

3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en donde el inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa es aceite de borraja.

5 4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el inhibidor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 es aceite de menta.

FIGURA 1

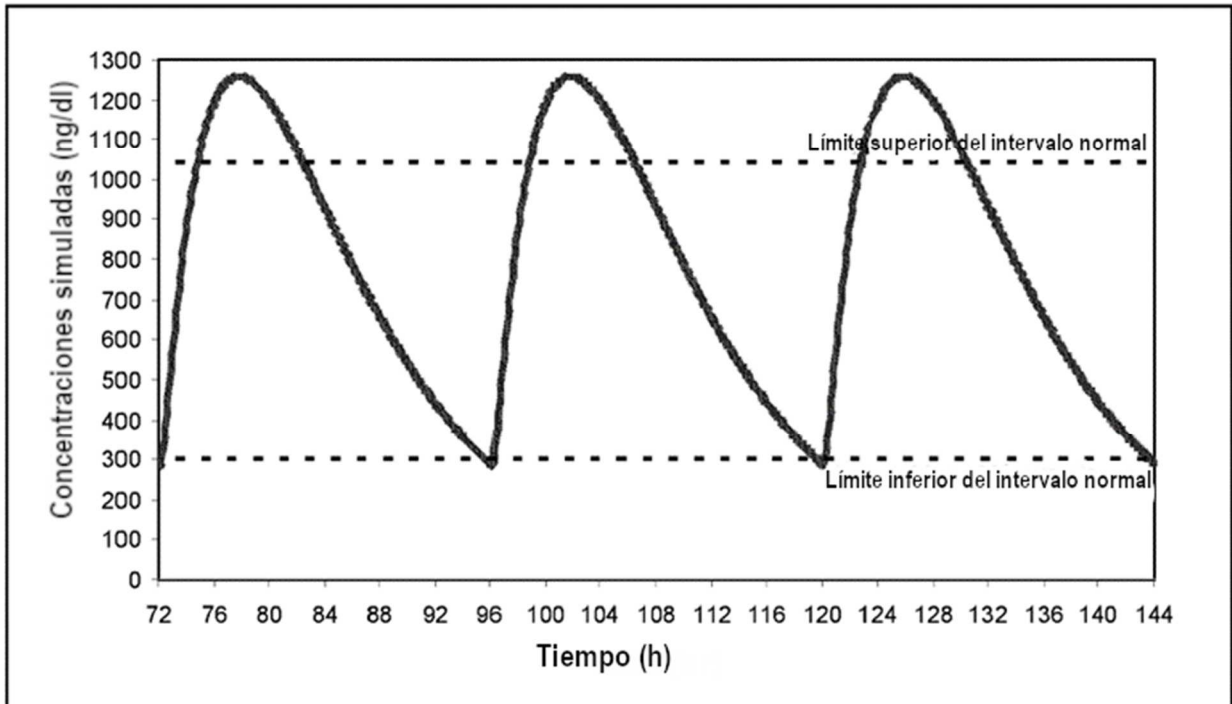


FIGURA 2

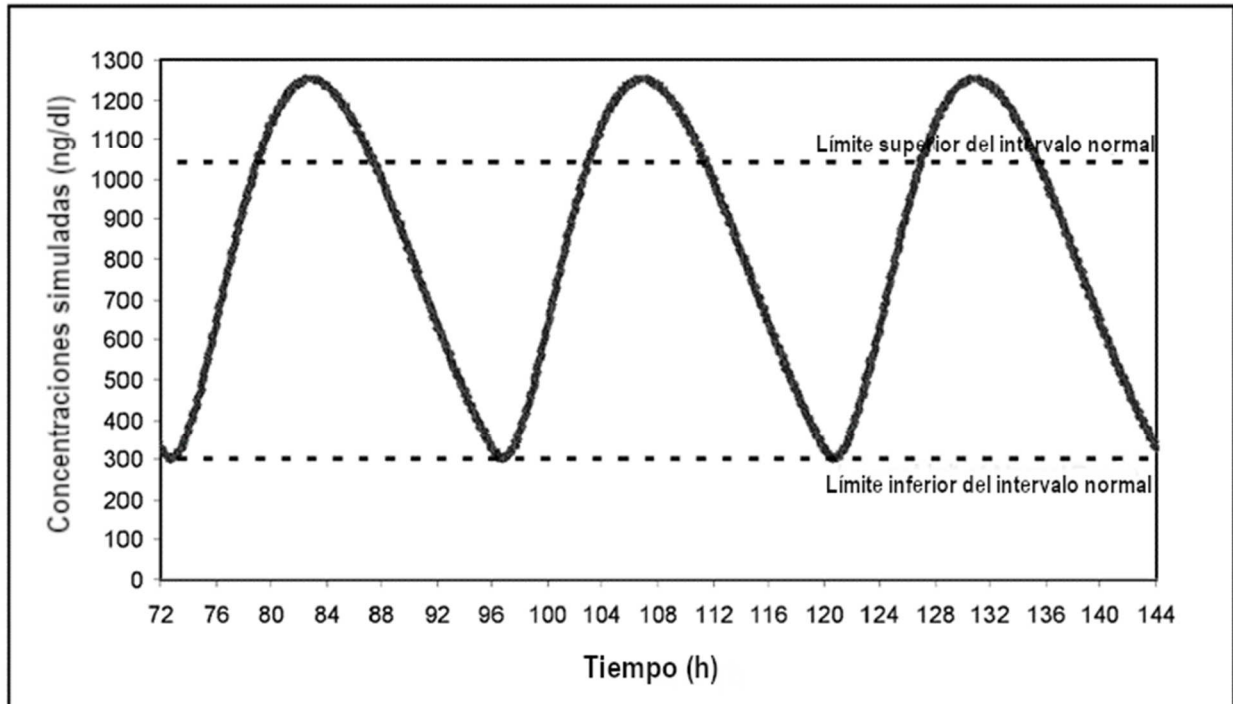


FIGURA 3

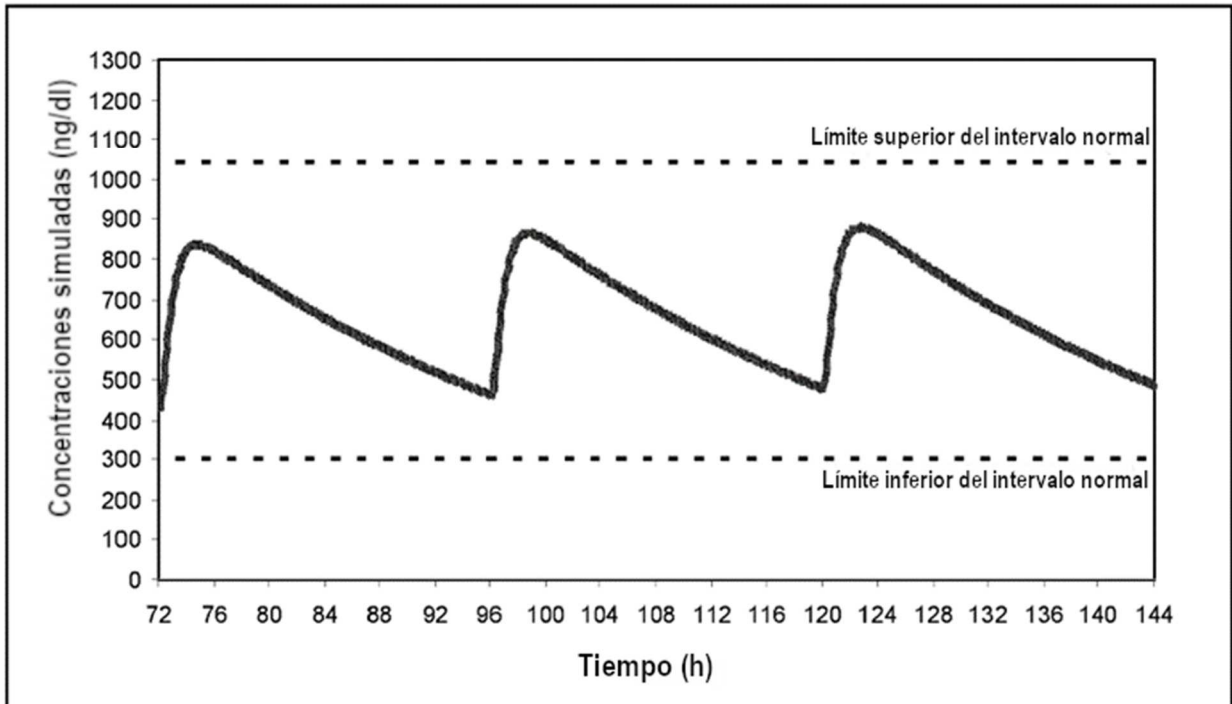


FIGURA 4

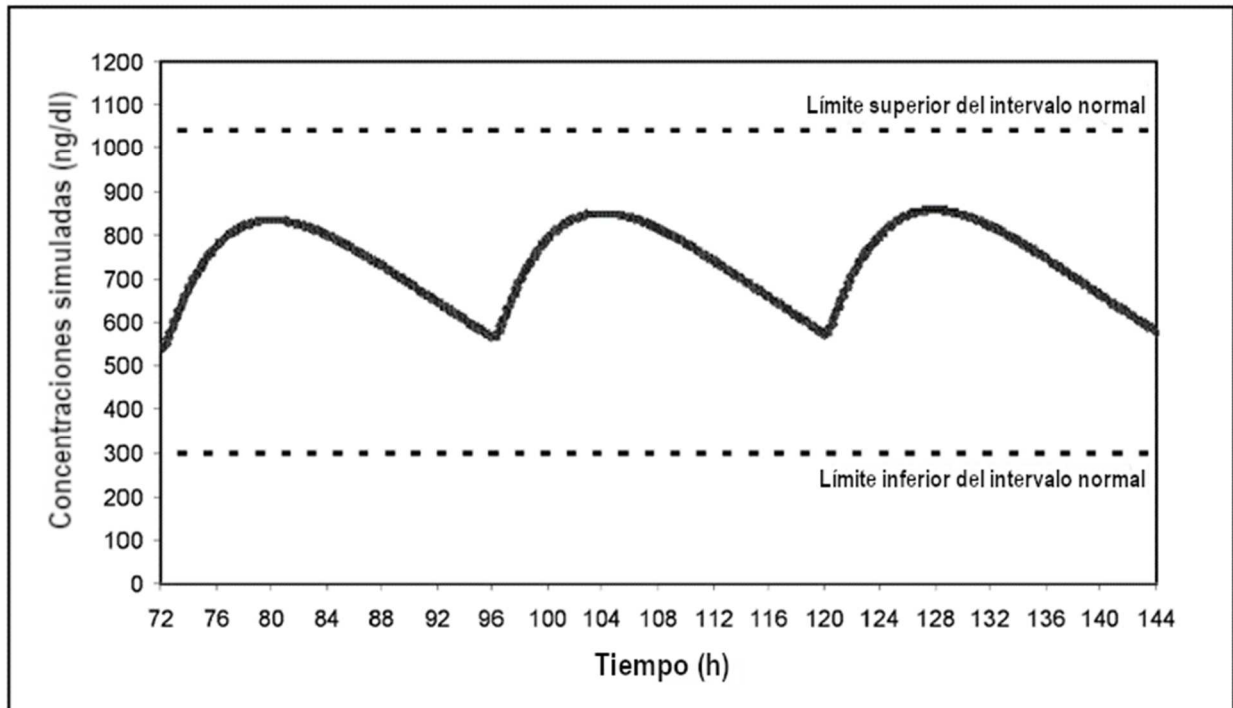


FIGURA 5

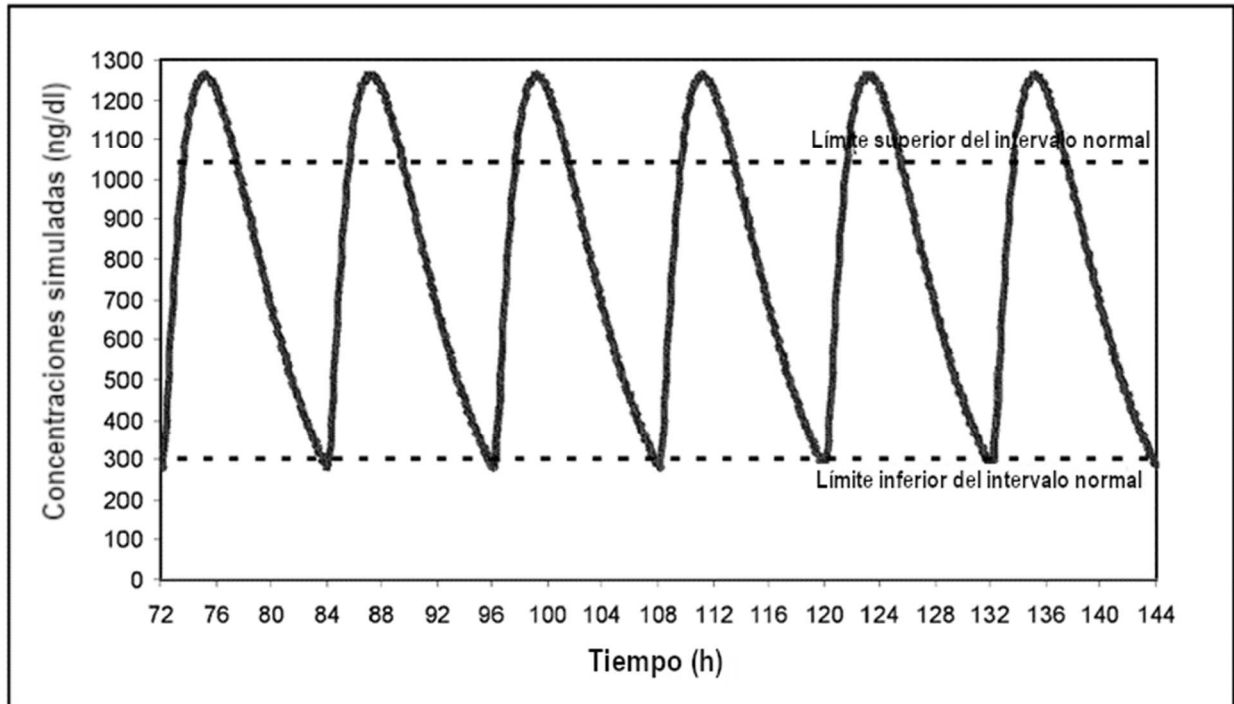




FIGURA 6

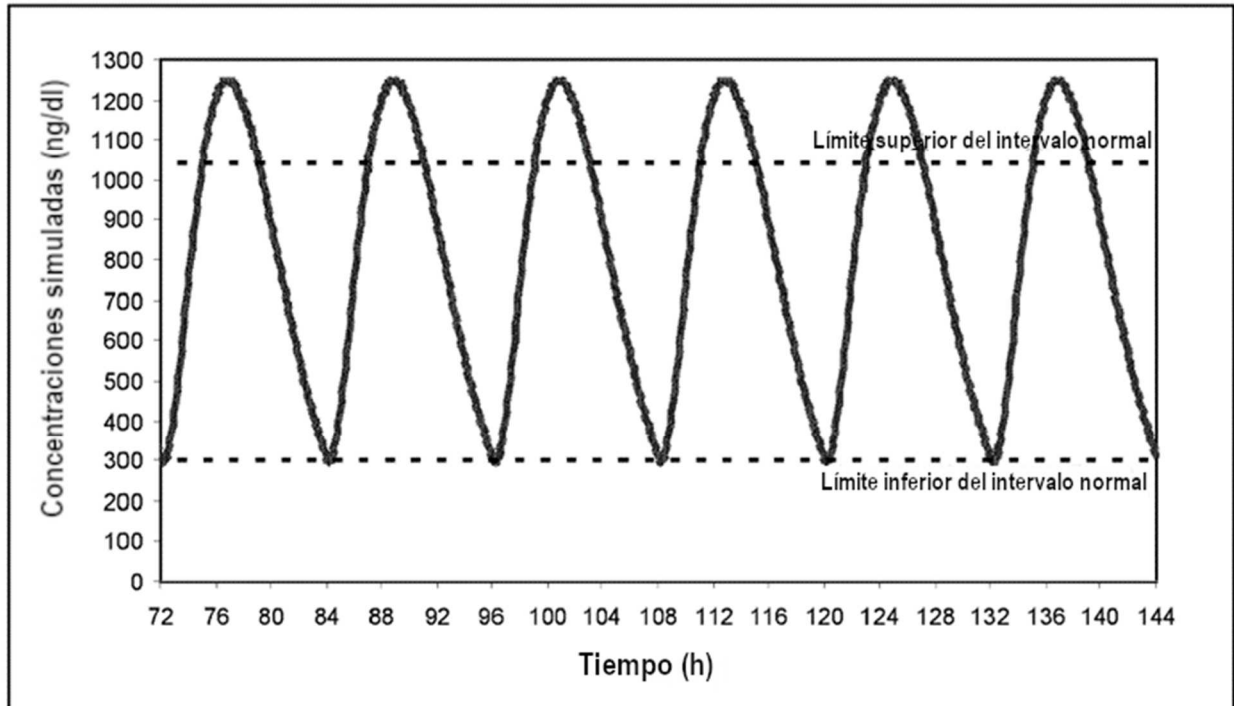


FIGURA 7

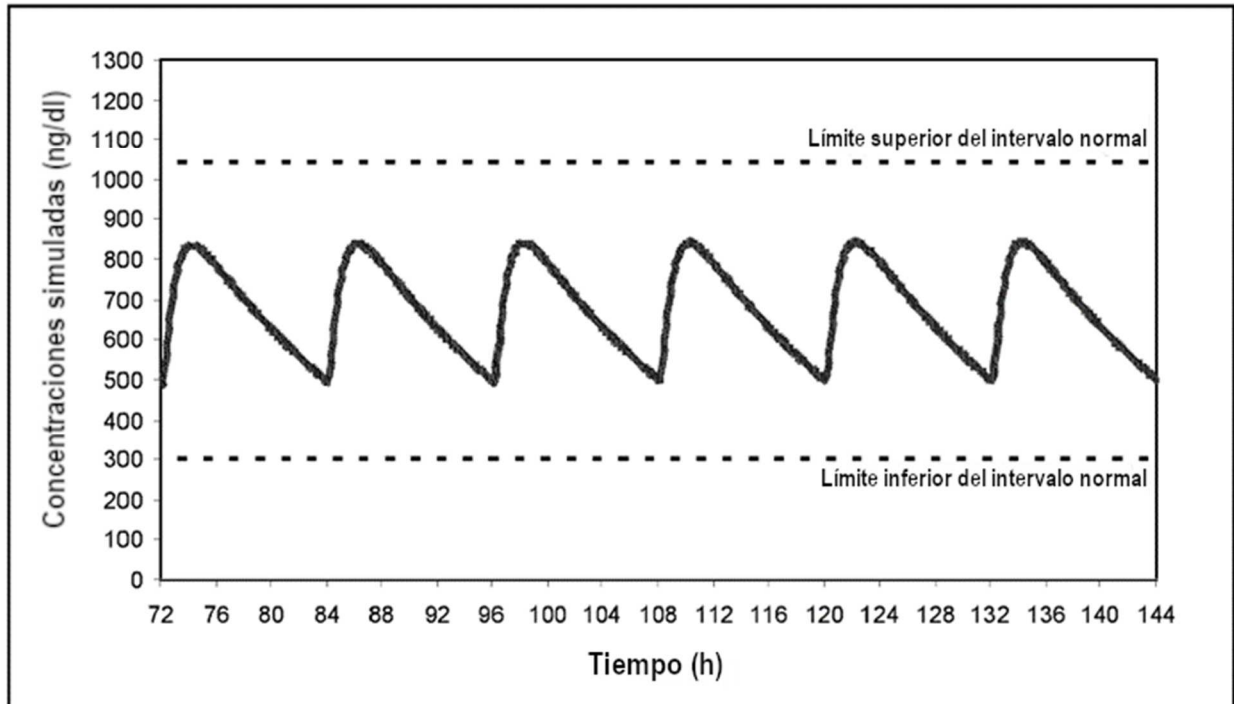


FIGURA 8

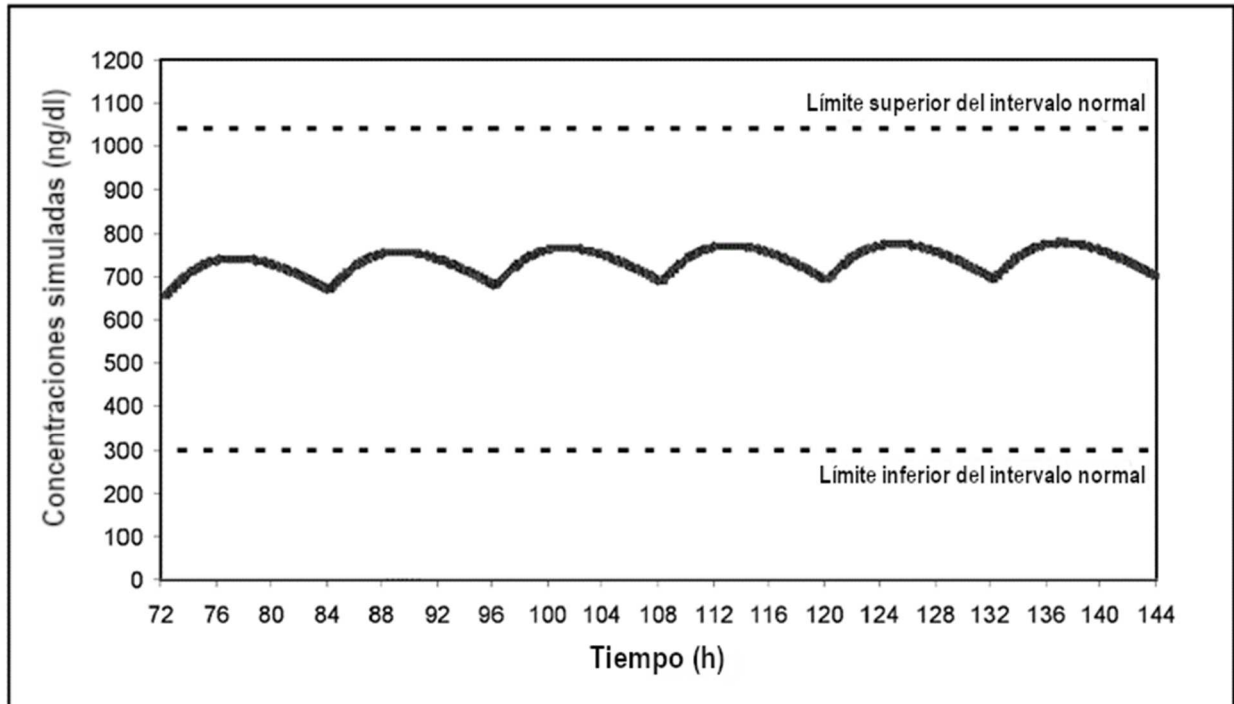


FIGURA 9

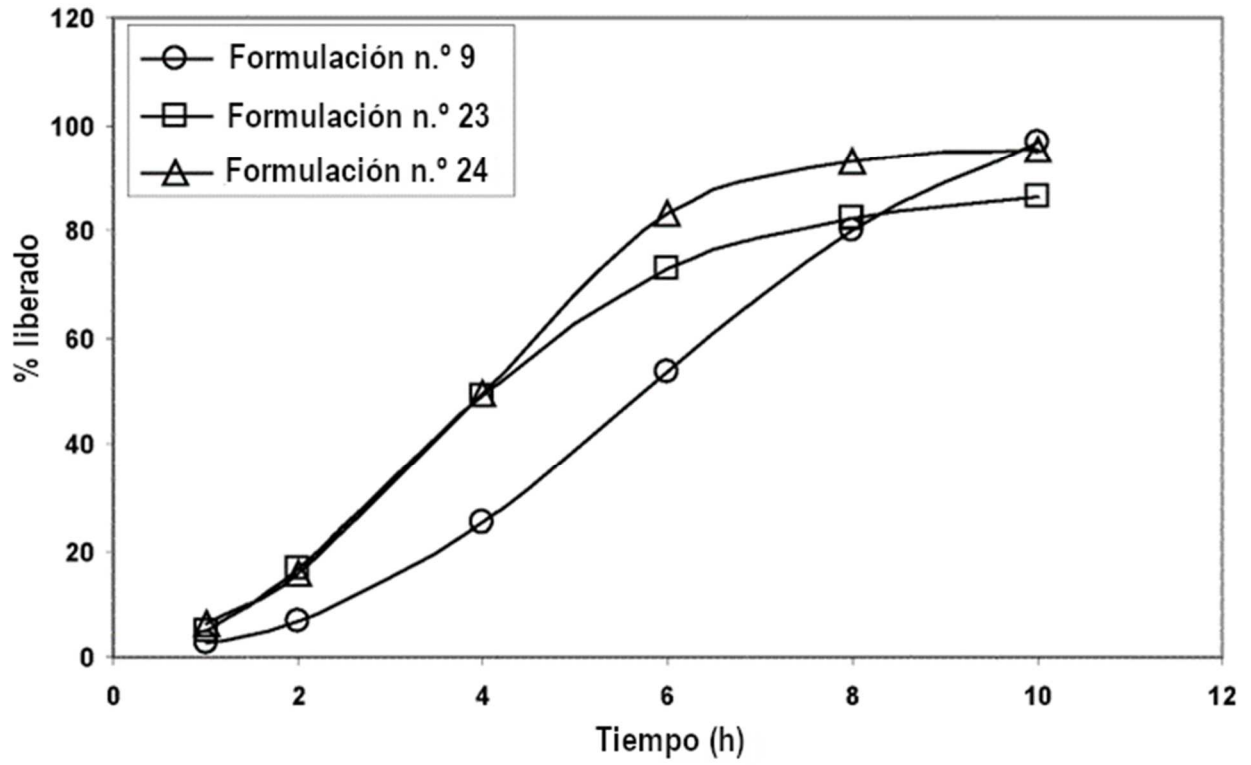


FIGURA 10

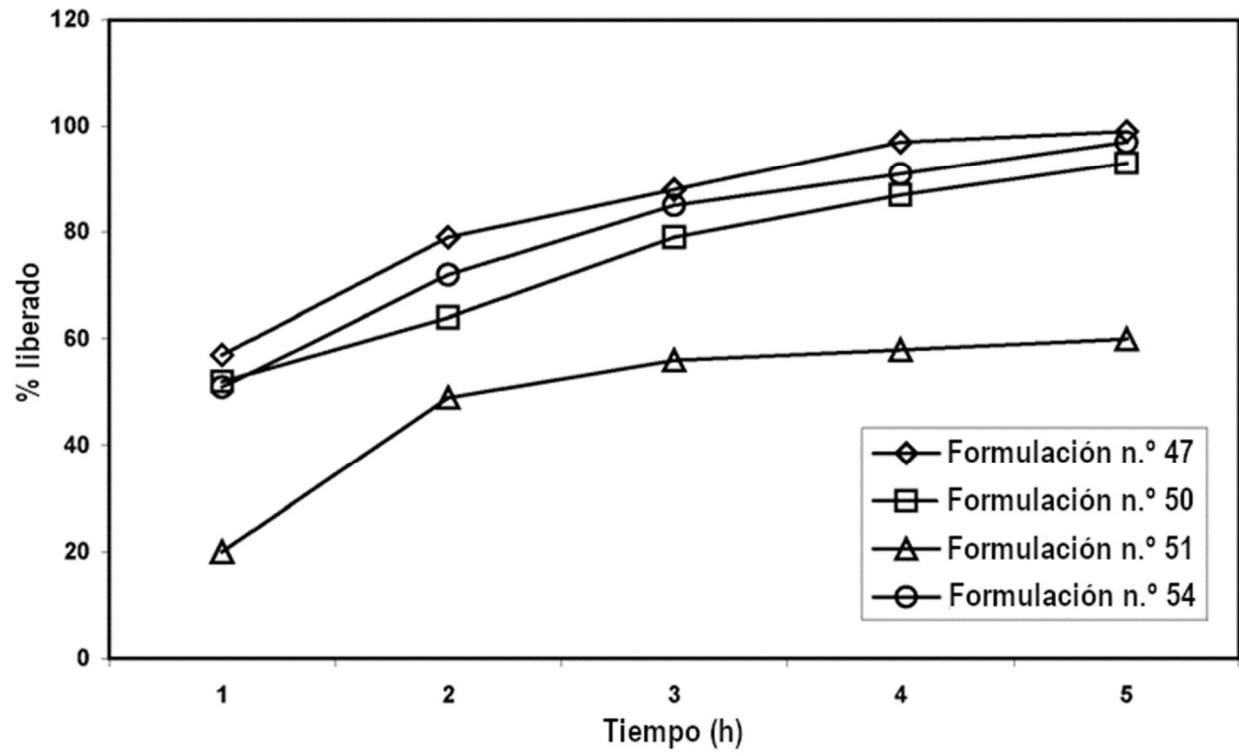
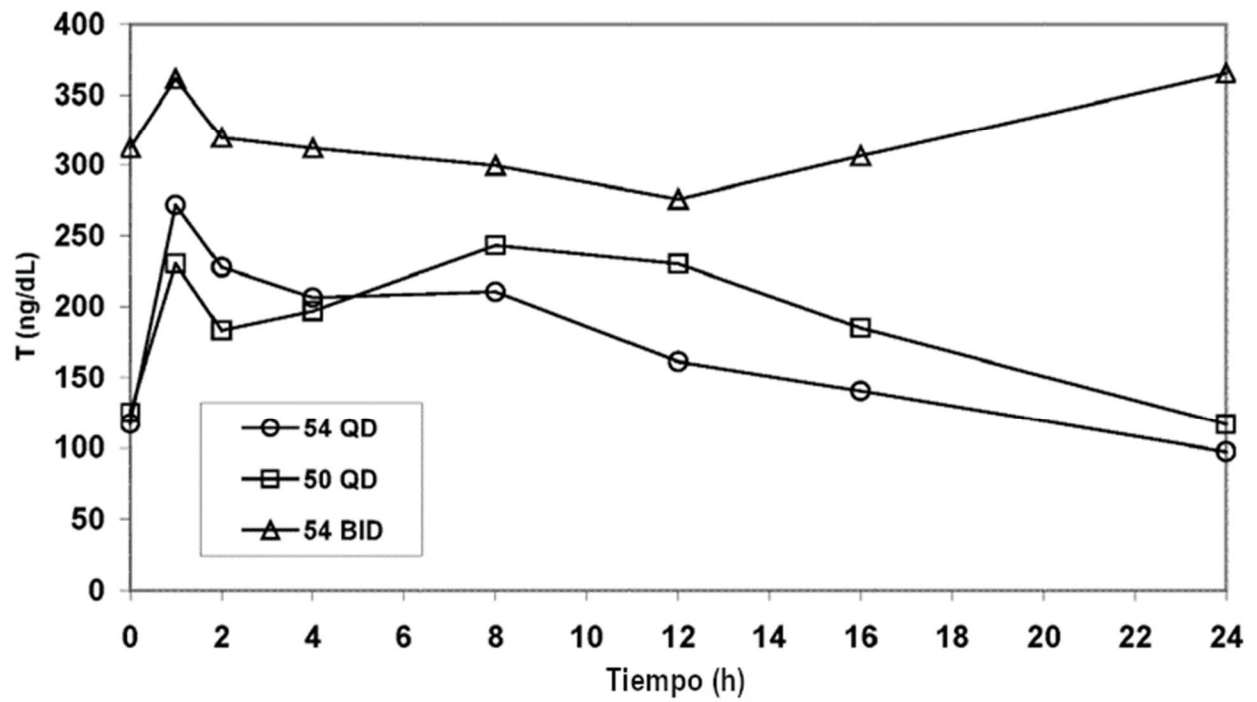
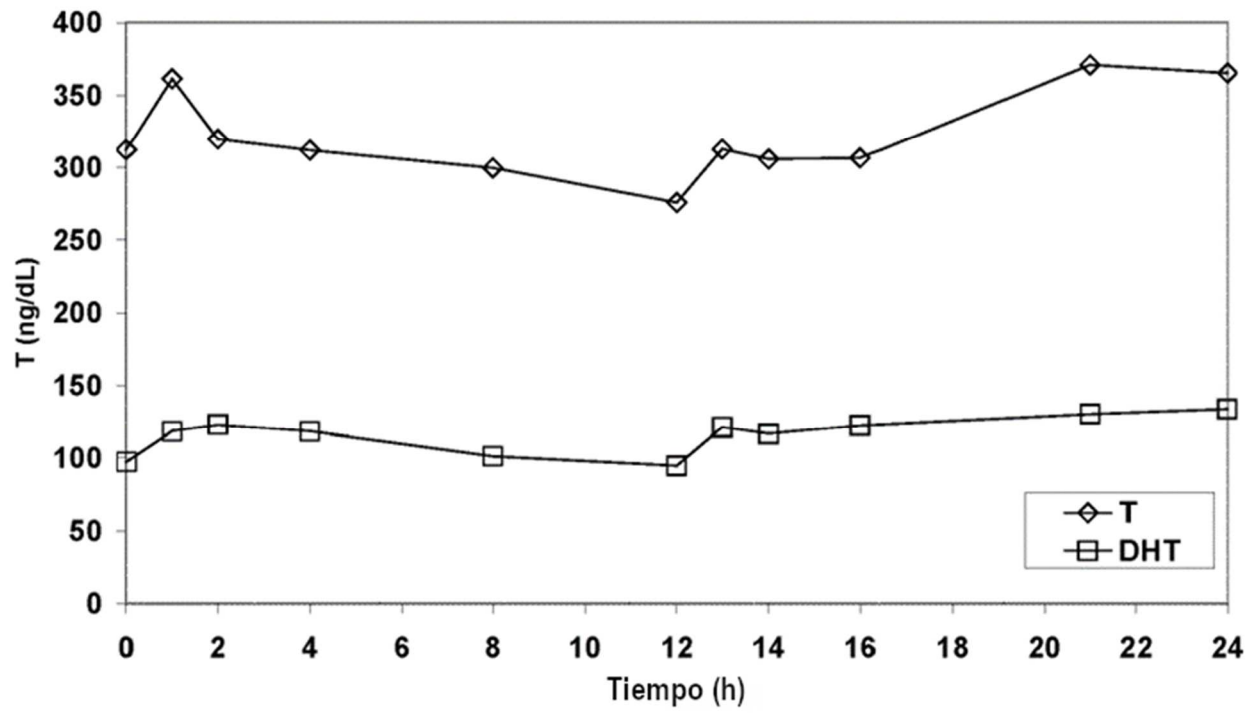


FIGURA 11



# FIGURA 12



# FIGURA 13

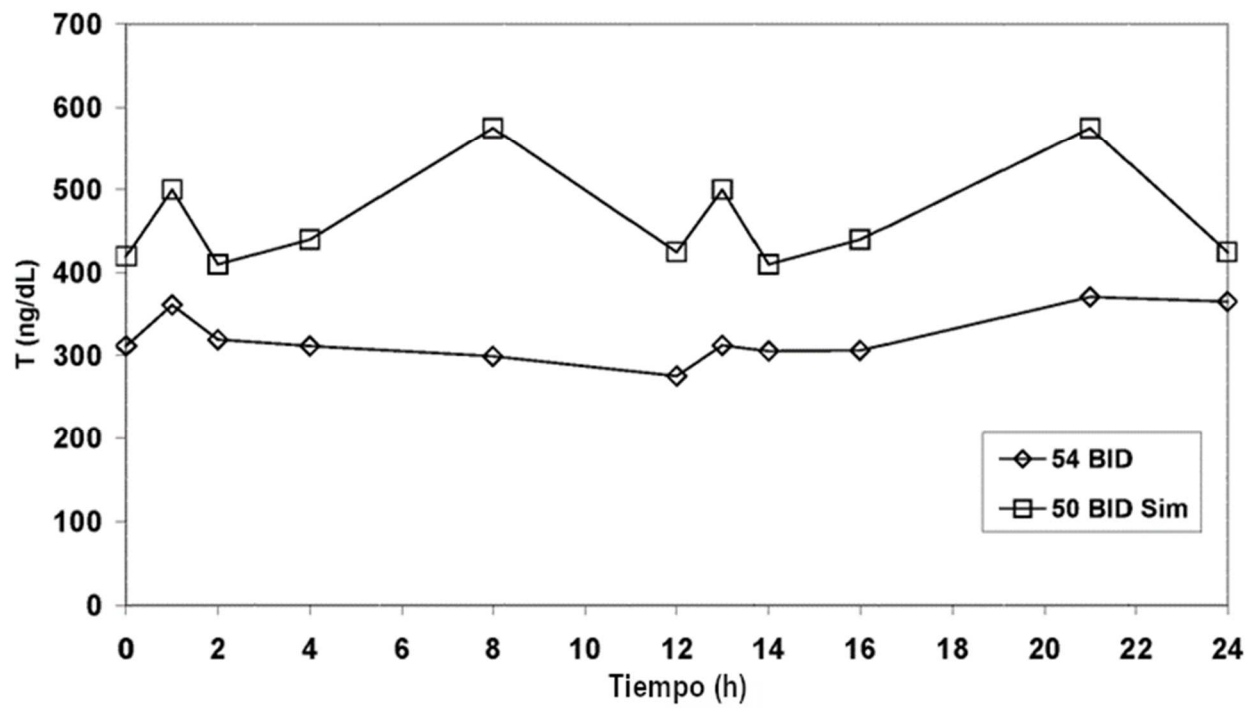




FIGURA 14

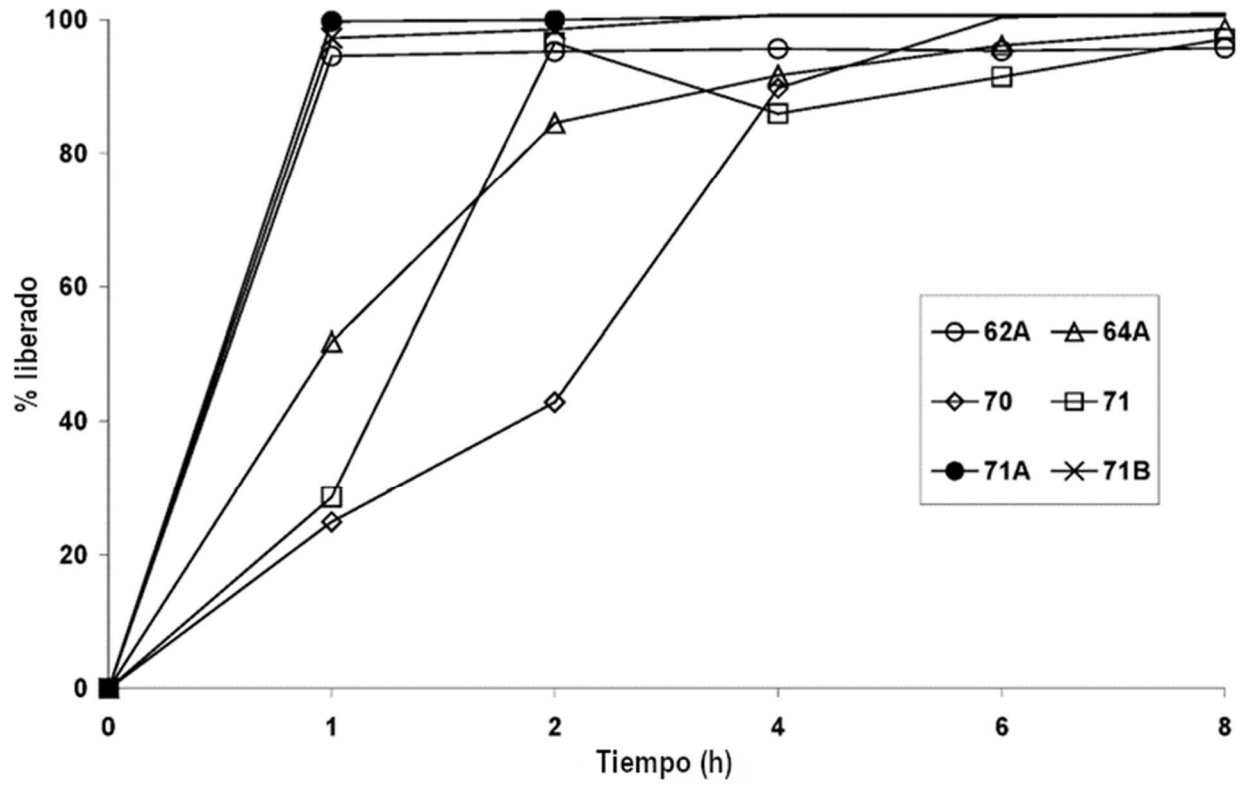


FIGURA 15

