

(11) Número de Publicação: **PT 2273984 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/568 (2014.01) **A61K 9/107** (2014.01)
A61K 9/48 (2014.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2009.04.27**

(30) Prioridade(s): **2008.04.28 GB 0807605**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.01.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.07.30**
211/2014

(73) Titular(es):

DIURNAL LIMITED
SUITE 18, CARDIFF MEDICENTRE, HEATH PARK
CARDIFF CF14 4UJ GB

(72) Inventor(es):

HIEP HUATAN GB
RICHARD ROSS GB

(74) Mandatário:

MANUEL BASTOS MONIZ PEREIRA
RUA DOS BACALHOEIROS, 4 1100-070 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO LIPÍDICA**

(57) Resumo:

DESCRVE-SE AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS À BASE DE LÍPIDOS COMPREENDENDO TESTOSTERONA ADAPTADA PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA ORAL E, OPCIONALMENTE, DE ADMINISTRAÇÃO DE ACORDO COM UM RITMO CIRCADIANO.

DESCRIÇÃO
COMPOSIÇÃO LIPÍDICA

A invenção refere-se a composições farmacêuticas adaptadas para administração por via oral e, opcionalmente, de administração de acordo com um ritmo circadiano; e incluindo os métodos para o tratamento de condições relacionadas com hormonas que utilizam as composições.

As hormonas esteroides representam um grande grupo genérico de compostos, que incluem os esteroides supra-renais (aldosterona, cortisol, DHEA, DHEAS), hormona da tireoide e de ácido retinóico, vitamina D e esteroides gonadais (androstenediona, dihidrotestosterona, estradiol, progesterona e testosterona) que regulam homeostase e desenvolvimento masculino e feminino. Dois importantes grupos de hormônios esteroides são os estrogénios e androgénios. Os estrogénios são esteroides femininos que regulam o ciclo estral feminino e são cruciais na reprodução feminina e no desenvolvimento das características sexuais secundárias femininas. Existem três tipos de estrogênio; estradiol, estriol e estrona. Os estrogénios são produzidos principalmente pelos ovários em resposta à hormona folículo estimulante e hormônio luteinizante. Os estrogénios exercem seus efeitos através de receptores de estrogênio que iniciam cascatas de transdução de sinal para regular a expressão gênica. Um exemplo de um androgénio é a testosterona. A testosterona é produzida nos testículos dos homens e nos ovários de fêmeas com pequenas quantidades secretadas pelas glândulas supra-renais. Em ambos os sexos masculino e feminino a testosterona é um esteroide chave envolvido na regulação da fertilidade, o desenvolvimento, a libido, composição corporal e metabolismo energético. Os androgénios exercem

seus efeitos através da interação com receptores de andrógenos para regular a expressão gênica em tecidos-alvo. A testosterona pode ser produzir em sua forma natural ou como análogos sintéticos que têm melhor biodisponibilidade quando administrado [por exemplo, por alquilação ou esterificação de testosterona].

Doenças associadas à produção em excesso ou insuficiente de estrógenos ou andrógenos são normalmente tratadas com terapia hormonal. Além disso, estrogénios e androgénios são usados como contracetivos. A terapia hormonal inclui a administração de agonistas ou antagonistas de hormonas no tratamento de doenças. Por exemplo, a terapia hormonal é utilizada no tratamento de cancro normalmente com a administração de hormonas esteroides. Terapia de reposição hormonal é utilizada para substituir o estrogénio e a testosterona na pré-menopausa e pós-menopausa as mulheres e também para substituir hormônios perdidos como consequência de induzir cirurgicamente menopausa [por exemplo histerectomia ou orquiectomia]. Terapia da hormona estrogénica é usada em mulheres pós-menopausa para tratar ou prevenir a osteoporose e outros sintomas de menopausa. Os estrogénios são também utilizados no tratamento de atrofia vaginal, amenorreia e dismenorreia. Testosterona e testosterona análoga é utilizada no tratamento do hipogonadismo em homens que resulta de pouca ou nenhuma produção de testosterona pelos testículos. Outras indicações que utilizam análogos de testosterona ou de testosterona incluem a tratamento de fertilidade, falta de libido, osteoporose, crescimento muscular aumento, anemia e depressão.

A terapia de reposição hormonal esteroide, em particular, a terapia de reposição de testosterona, é facilitada por um

número formulações e vias de administração. Por exemplo, a maioria dos regimes de testosterona envolvem o uso de injeções parenterais, adesivos na pele, géis ou comprimidos bucais, pois as formas disponíveis atualmente orais de testosterona (ou alquilados ou esterificados) apresentam variabilidade farmacocinética significativa e questões de segurança a longo prazo. Injecções administradas por via intramuscular a cada 1-3 semanas, oferecem uma solução para o problema da variabilidade da farmacocinética no entanto, elas são conhecidas por serem dolorosas e altamente inconvenientes de usar. Injecções de undecanoato de testosterona talvez dada uma vez a cada 10 a 12 semanas, mas não fornecem qualquer variação circadiana e são dolorosas. As composições injectáveis compreendendo os ésteres de testosterona são revelados na EP1743646 e US2005/043285.

Adesivos de testosterona (escrotal e não escrotal) são geralmente preferidos pelos pacientes, mas podem causar reacções cutâneas moderadas a graves devido ao meio que facilita a melhoria na absorção dérmica de testosterona. Géis de testosterona são de longe os produtos mais eficazes e amplamente utilizados. Eles são, porém, caros e cuidados devem ser tomados para evitar a exposição acidental a mulheres e crianças. Além disso, muitos pacientes não gostam de aplicar o gel por causa da quantidade e por ser inconveniente.

Há uma necessidade de desenvolver o fornecimento de meios alternativos para a administração de hormônios esteroides, em particular as formas nativas de hormônios esteroides, como a testosterona. Uma via preferida de administração é a oral.

A administração de esteroides, como a testosterona por via oral é conhecida na técnica. Por exemplo, WO2005/076899 descreve a administração oral de testosterona num meio de óleo em combinação com a finasterida ou dutasterida para aumentar a biodisponibilidade. A finasterida e dutasterida são 5 inibidores de alfa-redutase que inibem a conversão de testosterona em di-hidrotestosterona numa forma mais activa. A EP 0 001 851 descreve formulações orais de esteroides em combinação com o protocolo [um condensado de hidroquinona e fitol]. US2007/0026066 descreve um meio de administração complexo que proporciona a libertação controlada de fármacos, por exemplo testosterona, combinando o agente activo num meio lipídico que é microencapsulado. Além disso, Amory e Bremner [J. Clin Endocrinol Metab, 90(5), 2005, pp-2610-2617] demonstra que a administração de testosterona num meio oleoso (óleo de sésamo), produziu níveis séricos eficazes. Em WO2006/113505 um meio de administração à base de lipidos que está descrito inclui várias entidades lipídicas compreendendo funções hidrofílicas e lipofílicas que é adaptado para a administração oral de fármacos hidrofóbicos tais como testosterona e ésteres de testosterona. US6652880 descreve uma composição farmacêutica que compreende undecanoato de testosterona líquido dissolvido num meio que compreende um glicérido de um ácido gordo de cadeia longa, um surfactante lipofílico e o álcool (> 10-15% (w/w)). As composições que compreendem lauroglicol também são mencionados. As composições que compreendem o etanol são também divulgados na EP0904064. No entanto, existe um desejo de reduzir ou eliminar os solventes tais como etanol, formulações de forma de testosterona como o etanol pode complicar o processo de fabrico e aumenta os custos de embalagem.

O principal desafio com a administração oral de, por exemplo, a testosterona, é que, embora a hormona sofra uma absorção rápida e completa, existe considerável metabolismo tanto da parede do intestino e durante a primeira passagem hepática que representa cerca de 98% de redução na biodisponibilidade. Tentativas de administração de testosterona (em forma de pó cristalino), até doses em torno de 200 mg, têm falhado, resultando num nível muito baixo de exposição no soro. A manipulação da forma cristalina de testosterona também teve pouco efeito sobre a sua biodisponibilidade, como a principal via metabólica hepática permanece inalterada. Como uma consequência da dificuldade em evitar a instabilidade metabólica, os esforços para melhorar a biodisponibilidade de testosterona tem sido focados principalmente no desenvolvimento de adutos químicos mais estáveis, quer através de alquilação ou esterificação.

Formulações à base de lipídeos para administração de medicamento via oral compreendem ou mono "simples" ou misturas binárias de óleo, ou mais "elaborados" sistemas de multi-componentes, tais como micelas, microemulsões, sistemas de auto-emulsificantes, lipossomas ou macro-emulsões. A utilidade de formulações à base de múltiplos componentes lipídicos são pensados para melhorar a solubilização de medicamento e aumentar a tendência para a formulação se submeter a emulsificação *in vivo* permitindo assim a rápida absorção do sistema linfático. No entanto, estudos recentes têm sugerido que essas afirmações podem não estar corretas pois emulsificações suficientes ocorrem *in vivo*, sem a necessidade de agentes emulsionantes adicionais exógenos. Além disso, os intervalos de tamanho de partículas coloidais (que tenham sido modificadas para corresponder as necessárias para a absorção linfática)

geralmente não são replicadas *in vivo* devido às diferentes condições ambientais e elevada variabilidade em secreções gastrointestinais.

Além disso, sabe-se que a secreção de hormonas pode seguir um ritmo circadiano. Por exemplo os níveis de cortisol são elevados na parte da manhã e muito baixos em torno de meia-noite. Assim, o ACTH e os níveis de cortisol, começam a subir em torno de três horas e o pico às 7h caindo gradualmente ao longo do dia para um nadir à meia-noite. Um outro exemplo de hormonas que seguem um padrão de libertação de TSH é circadiano e triiodotironino (T3). O aumento do T3 começa após picos de 2000h após 2400H permanece alta durante a noite até a hora de acordar depois declina a um nadir em torno de 1500h. Ainda um outro exemplo é a testosterona. Um ritmo diurno é visto para a testosterona, que é máxima nas primeiras horas da manhã e mínima à noite. O ritmo de testosterona noturna está relacionada ao sono profundo e movimento rápido dos olhos (REM)/ciclos de sono não-REM. Picos de testosterona coincide com o início do sono REM. Em homens jovens o aumento de testosterona relacionado com o sono está associada com o aparecimento do primeiro episódio do sono REM. Um aumento da compreensão do padrão de produção de testosterona pode ser de relevância clínica na escolha do regime terapêutico adequado e na dose correta necessária para reposição fisiológica durante o período de 24 horas para os homens sobre a reposição de testosterona a longo prazo e pode ajudar no desenvolvimento da contracepção hormonal masculina. Ambas as doses suprafisiológicas e subfisiológica em momentos diferentes podem ter efeitos adversos que refletem a distribuição muito ampla de receptores androgénicos. As doses suprafisiológicas de testosterona estão associados ao hematócrito elevado,

diminuiu os níveis de HDL e um aumento da pressão arterial média enquanto os resultados insuficientes de substituição em anemia, osteoporose e perda de libido. Além dos níveis de testosterona têm sido relacionados com a função cognitiva especificamente consciência espacial e do ritmo fisiológico correto de testosterona talvez importantes para a cognição ideal.

Em homens de meia idade a secreção de testosterona durante a noite é reduzido quando comparado com homens jovens saudáveis, sugerindo uma interrupção no ritmo normal de liberação de testosterona com a idade, [ver Luboshitzky et al Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 88(7): 3160-3166]. Seria desejável administrar hormonas esteroides, de acordo com um ritmo circadiano para proporcionar um regime de tratamento que está mais perto da secreção fisiológica normal da hormona na terapia de substituição hormonal.

Esta divulgação refere-se a uma formulação de base de lípidos alternativa para a administração de hormonas esteroides, por exemplo testosterona, através do sistema linfático oral e a sua utilização na administração circadiano de terapia hormonal.

De acordo com um aspecto da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica adaptada para administração oral de testosterona que compreende: testosterona, um transportador base de lípidos em que o referido portador inclui óleo de sésamo e que compreende ainda lauroglicol™, etanol e álcool benzílico que aumenta a solubilidade de testosterona na composição.

Numa forma de realização preferida da invenção, a composição consiste essencialmente em:

2,5-7,5% w/w de testosterona;
pelo menos 40% w/w de óleo de sésamo;
pelo menos 30% w/w lauroglicol™
pelo menos 5% w/w etanol; e
pelo menos 15% w/w de álcool benzílico.

Numa forma de realização preferida da invenção, a referida composição compreende, pelo menos, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39% ou 40% w/w óleo de sésamo.

Preferencialmente, a referida composição compreende, pelo menos, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% ou 30% w/w lauroglicol™ [propilenoglicol monolaurato].

As composições da invenção são administradas em quantidades eficazes. Uma "quantidade eficaz" é aquela quantidade de uma composição que isoladamente, ou em conjunto com outras doses, produz a resposta desejada. Por exemplo, a taxa de produção de testosterona nos homens, é de aproximadamente 3 a 6 mg/dia e em mulheres 0,2 a 0,4 mg/dia e de um tratamento eficaz seria administrar essa quantidade de testosterona em que o fluxo de sangue em um ritmo circadiano, com níveis mais elevados de testosterona logo pela manhã. Tais quantidades dependerão, evidentemente, da condição particular a ser tratada, da gravidade da condição, os parâmetros individuais do paciente incluindo a idade, condição física, tamanho e peso, a duração do tratamento, a natureza da terapia concorrente (se existir) e, como fatores dentro do conhecimento e experiência do profissional de saúde. Estes factores são bem conhecidos dos peritos na técnica e podem ser abordados com não mais

do que teste de rotina. É geralmente preferido que a dose máxima de componentes individuais ou suas combinações a ser utilizada, isto é, o mais elevado de acordo com a dose segura de acordo com o médico. Será entendido por aqueles peritos na técnica, no entanto, que o paciente pode insistir numa dose menor ou a dose tolerável por razões médicas, razões psicológicas ou por quaisquer outras razões virtuais.

No caso do tratamento de hipogonadismo a resposta desejada é inibir a progressão da doença. Isto pode envolver apenas o retardar da progressão da doença, temporariamente, apesar de mais preferivelmente, envolva travar a progressão da doença, de forma permanente. A terapia de reposição hormonal de preferência deve substituir o nível normal e ritmo do hormônio. No caso da testosterona, que pode ser avaliada através da medição dos níveis de testosterona durante 24 horas.

As composições farmacêuticas utilizadas nos métodos precedentes são preferencialmente não-estéreis e contém uma quantidade eficaz de uma hormona esteroide para produzir a resposta desejada numa unidade de peso ou volume adequada para administração oral a um paciente. A resposta pode ser, por exemplo, medida determinando a redução de sintomas de doença.

As doses da hormona de testosterona administrada a um indivíduo pode ser escolhida de acordo com diferentes parâmetros. Os fatores incluem o período desejado de tratamento. No caso de uma resposta num sujeito seja insuficiente nas doses iniciais aplicadas, doses maiores (ou doses mais elevadas de forma eficaz por uma via de

administração diferente, mais localizada) podem ser empregues à medida que a tolerância do paciente o permita.

Quando administradas, as composições de lípido são aplicadas em quantidades farmaceuticamente aceitáveis e em composições farmaceuticamente aceitáveis. O termo "farmaceuticamente aceitável" significa fisiologicamente ou toxicologicamente aceitável. Tais preparações podem conter rotineiramente sais, agentes de tamponamento, conservantes, portadores compatíveis, e opcionalmente outros agentes terapêuticos. Tais agentes podem ser apresentadas ou encaixados dentro de uma forma de dosagem em cápsula polimérica adequada, em que a cápsula pode ser feita a partir de gelatina, hidroxipropilmetil-celulose (HMPG) ou outros derivados de polímeros celulósicos. Para aumentar a solubilidade da hormona esteroide na composição lipídica, aditivos típicos incluem etanol, álcool benzílico, glicerol, propilen glicol, carbonato de propilen, éter monoetílico de dietileno glicol, Cremaphor, polissorbato (Tween 80), ou as suas combinações.

Numa forma de realização preferida da invenção, a referida composição compreende, pelo menos, 1%, 2%, 3%, 4% ou 5% w/w/etanol.

Numa forma de realização preferida da invenção, a referida composição compreende, pelo menos, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% ou 15% w/w álcool benzílico.

Numa forma de realização preferida da invenção, a referida composição consiste em: 5,46% w/w de testosterona, 5,3% w/w etanol 15,93% w/w de álcool benzílico, 31,80% w/w lauroglicol™ e 41,51% w/w óleo de sésamo.

Numa forma de realização preferida alternativa da invenção a referida composição constituída por: 2,73% w/w de testosterona, 5,46% w/w etanol 16,39% w/w de álcool benzílico, 32,72% w/w lauroglicoTM e 42,7% óleo de sésamo w/w.

As composições podem ser combinadas, se desejado, com transportadores farmaceuticamente aceitáveis adicionais para preservar a testosterona e proteger o lípido portador base. O termo "meio farmaceuticamente aceitável", tal como aqui utilizado, significa um ou mais enchimentos compatíveis sólidos ou líquidos, diluentes ou substâncias de encapsulamento que são adequados para administração a um humano e compatíveis com a testosterona e o transportador base de lípidos. O termo "meio farmaceuticamente aceitável", neste contexto, significa um ingrediente orgânico ou inorgânico, natural ou sintético, com o qual o ingrediente activo é combinado para facilitar a aplicação ou a proteger o agente activo. Por exemplo, estes incluem, mas não estão limitados a estabilizadores, conservantes, antioxidantes, plastificantes para proteger os meios lípidos (ou unidades de embalagem externas dos mesmos) a partir de degradação química e/ou para conservar a estabilidade da hormona esteroide. Tal material farmaceuticamente aceitável pode incluir: hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), tocoferóis mistos, fenóis, lignanas, etc

Os componentes das composições farmacêuticas são também capazes de ser co-misturados com as moléculas da presente invenção, e uns com os outros, de uma maneira tal que não haja interacção que prejudicaria substancialmente a eficácia farmacêutica desejada.

As composições podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na arte da farmácia. Todos os métodos incluem o passo de colocar o agente activo em associação com um meio que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as composições são preparadas associando uniformemente e intimamente o composto activo em associação com um meio líquido, um meio sólido finamente dividido, ou ambos, e então, se necessário, moldando o produto.

As composições adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas, tais como cápsulas, comprimidos, pastilhas, cada uma contendo uma quantidade predeterminada do composto activo. Formulação de meio apropriado para administração oral pode ser encontrada em Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

De acordo com um aspecto adicional da invenção é proporcionada a utilização de uma composição de acordo com a invenção na terapia da hormona testosterona.

De preferência, a terapia de testosterona é o tratamento de hipogonadismo masculino primário e secundário.

As condições associadas com hipogonadismo masculino incluem o tratamento de fertilidade, falta de libido, osteoporose, aumentar a massa muscular, a anemia, a resistência à insulina e depressão.

De acordo com um aspecto adicional da invenção é proporcionada uma composição de acordo com a invenção para utilização em terapia de substituição de testosterona, em

que a composição é administrada numa quantidade eficaz a um sujeito de acordo com a secreção de testosterona circadiano para proporcionar substituição fisiológica de testosterona.

Níveis de testosterona fisiológicos apresentam um ritmo circadiano distinto com níveis baixos à noite e níveis crescentes durante a noite e com um pico nas primeiras horas da manhã. Além disso, o estrogênio também mostra um padrão circadiano da secreção especificamente no início e durante a puberdade. Por conseguinte, seria desejável proporcionar nativo 17-beta-estradiol para a HRT oral e especialmente durante a puberdade esta como uma terapia circadiano.

Numa forma de realização preferida da invenção, a referida composição é administrada antes de dormir; de preferência, entre as 20:00 e as 24:00.

Ao longo da descrição e das reivindicações desta especificação, as palavras "compreender" e "contém" e as variações das palavras, por exemplo "compreendendo" e "compreende" significa "incluindo mas não limitado a", e não se destina (e não) excluir outros grupos, aditivos, componentes, inteiros ou etapas.

Ao longo da descrição e reivindicações desta descrição, o singular inclui o plural a menos que o contexto imponha interpretação diferente. Em particular, quando o artigo indefinido é usado, a especificação é para ser entendida como contemplando a pluralidade, bem como a singularidade, a menos que o contexto exija de outra forma.

As características, números inteiros, características, compostos, radicais ou grupos químicos descritos em

conjunção com um aspecto particular, a forma de realização ou exemplo da invenção são para ser entendida como sendo aplicável a qualquer outro aspecto, variante ou exemplo aqui descrito, a menos que os mesmos sejam incompatíveis.

Uma forma de realização da invenção vai agora ser descrita somente como exemplo e com referência às seguintes figuras e tabelas:

A figura 1 ilustra os perfis farmacocinéticos para a formulação lipídica de testosterona B2 e formulação de controlo de testosterona dosada em 40mg para cães beagle fêmeas sob o estado de alimentados;

A figura 2 ilustra perfis farmacocinéticos para a formulação lipídica de testosterona B3 e formulação de controlo de testosterona dosada em 40mg a cães beagle fêmeas sob o estado de alimentados;

Figura 3: ilustra os perfis farmacocinéticos de formulação lipídica de testosterona B2 administrada em doses de 40mg e 80mg a cães beagle fêmeas sob estado alimentado; e

Figura 4: ilustra os perfis farmacocinéticos de formulação lipídica de testosterona B2 administrada em doses de 40mg a cães beagle fêmeas sob estados de jejum e alimentados.

Materiais e métodos

A descrição refere-se a um sistema lipídico para utilização no fornecimento de testosterona que pode ser seleccionado a partir de óleos naturais, fracções destiladas específicos

ou seus derivados modificados por via sintética. Tais sistemas incluem:

A Óleos comestíveis derivados de fontes vegetais ou animais com triglicerídeos contendo ácidos graxos com (predominantemente) comprimentos de cadeia de mais de 10 unidades de carbono, ou seja, óleo de amêndoas, amendoim (amendoim), óleo de canola, óleo de fígado de bacalhau, milho (milho), óleo de semente de algodão, óleo de linhaça, óleo de semente de uva, óleo de amendoim, de cártamo, óleo de sésamo, óleo de soja, óleo de girassol e óleo de noz, ver Tabela 1.

B Frações destiladas de meados de triglicerídeos de cadeia longa, como caprílico/cáprico triglicéridos (Miglyol® 810 e 812), triglicéridos caprílico/cáprico/linoleico (Miglyol® 818), caprílico/cáprico/mirístico/triglicéridos esteárico (Softisan® 378), caprílico/cáprico/triglicéridos sucínico (Miglyol 829), triglicéridos caprílico/cáprico (e) benonite estearalcónio (e) carbonato de propileno (Miglyol Gel t), triglicéridos caprílico/cáprico (e) hectorite estearalcónio (e) carbonato de propileno (Miglyol®Gel B), ver Tabela 2.

C Frações destiladas de médio a longa cadeia de hidrogenados de coco-glicerídeos - triglicéridos do C10-C18 de ácidos graxos (Softisan® 100, 133, 134, 138, 142, 154), ver Tabela 3.

D Fracções destiladas de ácidos gordos individuais - triglicérido de ácido mirístico (trimiristina Dynasan 1140, triglicéridos de ácido palmítico (Tripalmintin

Dynasan 116) e triglicéridos de ácido esteárico (triestearina Dynasan 118), ver Tabela 4.

E Produtos transesterificado de triglicérides natural ou hidrogenado óleo vegetal e um poliol polialquilenopolioxietilada óleo de semente de damasco (Labrafil M1944CS), óleo de milho polioxietilada (Labrafil®M2125CS) e Polietoxilada hidrogenado de coco (Gelucire®37/06), ver Tabela 5.

F mono propileno glicol e/ou di-ésteres de ácidos gordos - monolaurato de propileno glicol (Lauroglycol®), monomiristato de propilenoglicol (Mipryl™) de propileno glicol dicaprilato/dicaprato (Capex™ 200), propileno glicol dicaprilato/dicaprato (Miglyol 840) e propileno glicol dicaprilato/dicaprato (Neobee® M-20), ver Tabela 6.

Sistemas de formulação

Os sistemas de formulação como detalhado na Tabela 1, todas mostram capacidade de solubilização significativa para a testosterona ($> 50 \text{ mg/g}^1$), que é pelo menos 100 vezes maior do que a possível em meio aquoso ($< 0,3 \text{ mg/g}^1$) e, pelo menos, 5- vezes mais elevada do que a possível em meios lipídicos componentes individuais isoladamente (máx. $< 10 \text{ mg/g}$).

¹N.B: Para sistemas aquosos 1g = 1 mL; para sistemas de óleo 1g => 1 mL

As tabelas 2 e 3 apresentam formulações lipídicas de testosterona com base no sistema de formulação B e D, respectivamente (ver Tabela 1), em que a concentração total

de testosterona pode ser alterada, a fim de atender aos requisitos terapêuticos e para optimizar a estabilidade da dispersão formulação ao longo do tracto gastrintestinal.

Preparação de formulações lipídicas de testosterona

Sistemas de formulação detalhados nas Tabelas 1-3 foram preparadas de acordo com os métodos descritos a seguir:

- a. Os excipientes líquidos, na proporção em peso indicados para cada uma das formulações, foram misturados num recipiente adequado, para formar um meio homogéneo
- b. A testosterona, na quantidade especificada, foi adicionada ao meio homogéneo com agitação contínua, e a aplicação de calor suave como necessário, para assegurar a dissolução completa
- c. Aliquota da solução de testosterona foi vertida para a cápsula de tamanho apropriado (nominalmente tamanho da cápsula 00) para proporcionar a dose apropriada de resistência
- d. A tampa da cápsula foi de vedação para o corpo da cápsula com uma solução de gelatina com uma viscosidade adequada para produzir uma vedação estanque (sem fugas)

A estabilidade da dispersão no ambiente gastrintestinal

A estabilidade da dispersão de formulações lipídicas de testosterona como descrito nas Tabelas 2-4 foi avaliada sob condições gástrico simuladas (pH 1) e intestinais (pH 6,8). As amostras foram avaliadas através da colocação da formulação de testosterona (cheia em cápsulas de gelatina) em 250ml de meios de manutenção a 37 °C num banho de

dissolução Caleva. Agitação suave foi aplicada utilizando um aparelho de pás a 50 rpm. A dispersibilidade foi monitorizada visualmente quanto à precipitação e as formulações de tempo manteve-se em solução. Sistemas de solução foram monitorizadas a 15, 30 e 60 minutos, se qualquer precipitação ocorrer, se qualquer outro teste foi interrompido. Se nenhuma alteração foi observada no teste foi continuada e monitorizada a cada hora até 7 horas, e deixada durante a noite, durante 24 horas.

Estudo de estabilidade

A estabilidade física das formulações lipídicas de testosterona como descrito nas Tabelas 2-3, foram avaliadas à temperatura ambiente (20-25 °C) e sob condições de temperatura acelerada (50 °C) durante um período de duas semanas. As formulações lipídicas de testosterona foram introduzidas em cápsulas de gelatina de tamanho 00 e colocado sobre a estabilidade em cada uma das condições de armazenamento especificadas. As cápsulas foram armazenados na posição vertical (e horizontalmente), em frascos de vidro. Todas as amostras foram monitorizadas diariamente durante um período de duas semanas para a descoloração, precipitação, separação e de fuga (a partir de cápsulas).

No estudo in vivo

O comportamento de absorção de formulações lipídicas B2 e B3 foi avaliado em cães beagle fêmeas em 6 fases com um período de eliminação de pelo menos seis dias entre as administrações. Todas as formulações foram doseadas aos animais sob condições de alimentação e de uma formulação (B2) foi também doseada sob condições de jejum. Uma formulação de controlo compreendendo uma suspensão de

testosterona em óleo de sésamo foi incluída como um controlo. Detalhes dos artigos de teste e a dosagem de sequência são apresentados na Tabela 4.

Cada uma das formulações de teste foram administradas a um grupo de quatro cães Beagle, com idade aproximada de 1-2 anos, pesando aproximadamente 6-10kg. Durante os períodos de retenção e de estudo de pré-ensaio, os animais foram alojados em enjaulamento adequado à espécie. Temperatura e a humidade relativa do ar foram controladas durante os períodos de aclimatação e de estudo.

A dose diária de 400 g de uma dieta padrão de laboratório de formulação conhecida (Harlan Teklad global Diet Coded 2021) foi disponibilizado para cada cão. Para os testes de ALIMENTAÇÃO de cães foi dada uma refeição 30 minutos antes da dosagem e para os cães experimentais em JEJUM foram mantidos em JEJUM durante a noite e alimentados 2 horas após a administração.

As amostras de sangue foram coletadas até 24 horas após a dose em quatro cadelas após a administração oral (6 fases). Amostras de sangue (cerca de 0,5 mL) foram retiradas da veia jugular em tubos exclusivamente rotulados com gel ativador de coágulo (BD Vacutainer® top de ouro), nos seguintes horários alvos: pré-dose, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 10, 12 e 24 h após a dosagem.

Análise de testosterona nas amostras de sangue foi realizada usando a extracção em fase sólida convencionais (precipitação a partir de metanol) e ensaio através de cromatografia líquida de separação e detecção por meio de espectrometria de massa. Os parâmetros farmacocinéticos

foram derivados por análise não compartmental usando Kenetica 5.0 (Thermo Fisher).

Exemplos

O sumário da chave no conjunto de dados de desempenho formulação vitro é fornecida na Tabela 5 Todos os sistemas de não-formulação mostraram uma rápida dissolução da cápsula de gelatina para libertar o conteúdo no ambiente gástrico. Após a libertação da solução de testosterona, todas as formulações apresentaram uma concentração de carga de dispersão depende do perfil de estabilidade. Na concentração muito elevada de testosterona carregamento (formulações B1,> 10 mg/g) a estabilidade foi mantida até 10 minutos antes da prova de precipitação fina (e limitada). Em concentrações mais baixas, os sistemas de formulação (B2, B3 e B4) eram estáveis até e para além de uma hora suficiente para que ocorra a absorção a partir do tracto gastrointestinal.

Todas as formulações testadas foram constatadas comom sendo fisicamente estáveis em condições de ensaio ambientais e aceleradas ao longo de um período de teste de 2 semanas. Não foi observada nenhuma precipitação, descoloração ou fugas a partir da cápsula.

Os perfis farmacocinéticos de formulações lipídicas representativos de testosterona em cães beagle fêmeas estão apresentados nas Figuras 1-4. Todas as formulações lipídicas foram perfiladas contra um formulação de controlo contendo a suspensão de testosterona em óleo de sésamo. As Figuras 1 e 2 mostram os perfis farmacocinéticos para as formulações lipídicas contra a formulação controle, tudo dosado sob estado alimentado. A extensão global de

absorção, caracterizado por a concentração de soro máxima de testosterona (Cmax) e a área sob a curva (AUC) foi significativamente mais elevada (11–77%) para as formulações lipídicas (B2 e B3) do que para a formulação de controlo numa dose equivalente. Além disso, a Figura 3 mostra que o aumento da dose total administrada a partir de 40 mg a 80 mg, do nível de exposição (como reflectido pela proporção AUC) aumentou de forma desproporcionalada com a dose de mais de 3 vezes (Tabela 6). A Figura 4 mostra que a administração de formulação B2 para os animais sob jejum resultou numa redução da AUC de apenas c. 30%, o que é significativamente menor do que a observada para as formulações orais de testosterona relacionados, em que a redução na biodisponibilidade sob jejum pode exceder 20-Vezes¹

¹Schnabel et al. O efeito da composição dos alimentos sobre os níveis de testosterona no soro após a administração oral de Andriol® Testocaps® Clin Endocrinol, 2007 Abril. 1; 66 (4): 579–585.

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica adaptada para administração oral de testosterona, que compreende:

testosterona, um transportador base de lípidos em que o referido trasnportador inclui óleo de sésamo e ainda compreende monolaurato de propileno glicol, etanol e álcool benzílico que aumenta a solubilidade de testosterona na composição.

2. A composição de acordo com a reivindicação 1, em que a referida composição consiste essencialmente em:

2,5-7,5% w/w de testosterona;
pelo menos 40% w/w de óleo de sésamo;
pelo menos 30% w/w propileno glicol monolaurato;
pelo menos 5% w/w etanol; e
pelo menos 15% w/w de álcool benzílico.

3. A composição de acordo com a reivindicação 2, que consiste em: 5,46% w/w de testosterona, 5,3% w/w etanol 15,93% w/w de álcool benzílico, 31,80% w/w propileno glicol monolaurato, e 41,51% w/w de óleo de sésamo.

4. A composição de acordo com a reivindicação 2, que consiste em: 2,73% w/w de testosterona, 5,46% w/w etanol 16,39% w/w de álcool benzílico, 32,72% w/w propileno glicol monolaurato e 42,7% w/w de óleo de sésamo.

5. Uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-4 para utilização em terapia de substituição de testosterona.

6. A composição de acordo com a reivindicação 5, em que a terapia de testosterona é o tratamento de hipogonadismo masculino.

7. Uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-4 para utilização em terapia de substituição de testosterona, em que a composição é administrada numa quantidade eficaz a um sujeito de acordo com a secreção de testosterona circadiano para fornecer a substituição de testosterona fisiológico.

8. A composição de acordo com a reivindicação 7, em que a referida composição é administrada, de preferência entre 20:00 e 24:00.

RESUMO

COMPOSIÇÃO LIPÍDICA

Descreve-se as composições farmacêuticas à base de lípidos compreendendo testosterona adaptada para administração por via oral e, opcionalmente, de administração de acordo com um ritmo circadiano.

Tabela 1

Excipiente	Percentagem na formulação % (w/w)						
	A	B	C	D	E	F	G
Testosterona	10,93	10,91	4,62	4,60	5,72	5,79	24,97
Etanol	5,00	5,00	15,05	15,01	4,92	4,98	-
Transcutol	-	-	5,04	5,03	4,97	5,03	-
álcool benzílico	15,03	15,01	-	-	9,88	9,99	-
Lauroglicol™	30,00	29,96	30,10	30,01	29,53	29,88	-
Óleo de milho	39,04	-	45,19	-	45,00	-	-
Óleo de sésamo	-	39,12	-	45,36	-	44,34	-
Gelucire® 44/14	-	-	-	-	-	-	75,03
Dose típica de testosterona em tamanho de cápsula 00 (mg)	80 mg	80 mg	35 mg	35 mg	40 mg	40 mg	20 mg

Tabela 2

Excipiente	Fornecedor	Percentagem no sistema (w/w)			
		B1 (80 mg Testosteronna)	B2 (40 mg Testosteronna)	B3 (20 mg Testosteronna)	B4 (10 mg Testosteronna)
Testosteronna	Fagron UK Ltd	10,91	5,46	2,73	1,37
Etanol	Fisher Scientific	5,00	5,30	5,46	5,54
álcool benzílico	Fisher Scientific	15,01	15,93	16,39	16,62
Lauroglico ^{l™}	Gattefosse	29,96	31,80	32,72	33,16
Óleo de sésamo	Statfold oils Ltd	39,12	41,51	42,70	43,31
Total	Dose típica de testosteronna em tamanho de cápsula 00	100,00	100,00	100,00	100,00
		80,00 mg	40,00 mg	20,00 mg	10,00 mg

Tabela 3

Excipiente	Percentagem no sistema (w/w)			
		D1 (34 mg Testosterona)	D2 (17 mg Testosterona)	D3 (8,5 mg Testosterona)
Testosterona	Fagron UK Ltd	4,60	2,30	1,15
Etanol	Fisher Scientific	15,01	15,37	15,55
Transcutol®	Gattefosse	5,03	5,15	5,21
Lauroglicol™	Gattefosse	30,00	30,73	31,09
Óleo de sésamo	Statfold oils Ltd	45,36	46,45	47,00
Total		100,00	100,00	100,00
Dose típica de testosterona em tamanho de cápsula 00		34,00 mg	17,00 mg	8,50mg

Tabela 4

Ocasião administração dose oral	Identificação formulação	Dose / cápsula	Nº de cápsulas por cão	Dose de testosterona na total	Estado alimentado ou jejum
1	B2	40mg	1	40mg	Jejum
2	B2	40mg	1	40mg	Alimentado
3	B2	40mg	2	80mg	Alimentado
4	B3	20mg	2	40mg	Alimentado
6	Controlo	40mg	1	40mg	Alimentado

Tabela 5

Sumário dos dados de estabilidade de dispersão para formulações lipídicas para testosterona

Formulação	Percentagem no sistema (w/w)		
	Estabilidade de dispersão no ambiente gástrico	Estabilidade de dispersão no ambiente intestinal	Estabilidade física após 2 semanas a RT e 50°C
E1	Cápsulas dissolvem-se 1 minuto Solução estabiliza por 10 minutos	Estabiliza por 10 minutos	Sem precipitação, descoloração ou derrames
E2	Cápsulas dissolvem-se 1 minuto Solução estabiliza por 10 minutos	Solução estabiliza por 1 hora	Sem precipitação, descoloração ou derrames
E3	Cápsulas dissolvem-se 1 minuto Solução estabiliza por 1 hora	Solução estabiliza por 1 hora	Sem precipitação, descoloração ou derrames
E4	Cápsulas dissolvem-se 1 minuto Solução estabiliza por 10 minutos	Solução estabiliza por 30 minutos	Sem precipitação, descoloração ou derrames
E5	Cápsulas dissolvem-se 1 minuto Solução estabiliza por 1 hora	Solução estabiliza por 30 minutos	Sem precipitação, descoloração ou derrames
E6	Cápsulas dissolvem-se 1 minuto Solução estabiliza por 1 hora	Solução estabiliza por 1 hora	Sem precipitação, descoloração ou derrames

Tabela 6: Sumário dos parâmetros farmacocinéticos para as formulações lipídicas de testosterona em cães beagle fêmeas analisados usando Kenetica 5.0 (Thermo Fisher)

Formulação	Parâmetros farmacocinéticos		
	Concentração de máximo de testosterona no soro (Cmax) - ng/ml	Tempo para alcançar máximo de testosterona no soro (Tmax) - h	Área sob a curva (AUC) - ng/ml.h
B2-40mg em jejum	8,3	0,5	15,7
B2-40mg alimentado	11,5	0,5	26,4
B2-80mg alimentado	18,8	1,0	64,1
B3-40mg alimentado	10	0,5	44,4
Controlo - 40mg suspensão de testosterona em óleo de sésamo	8,5	1,0	23,7

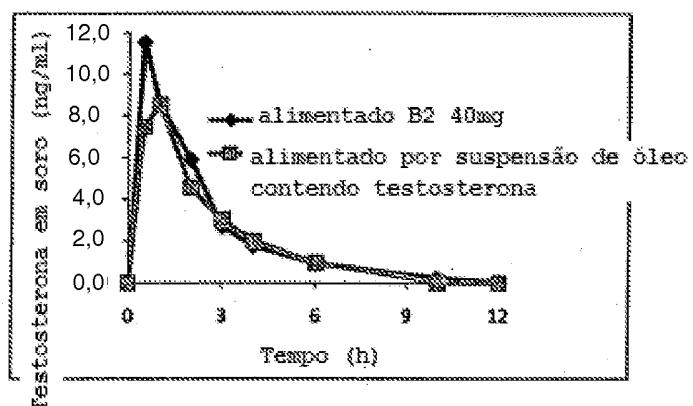


Figura 1

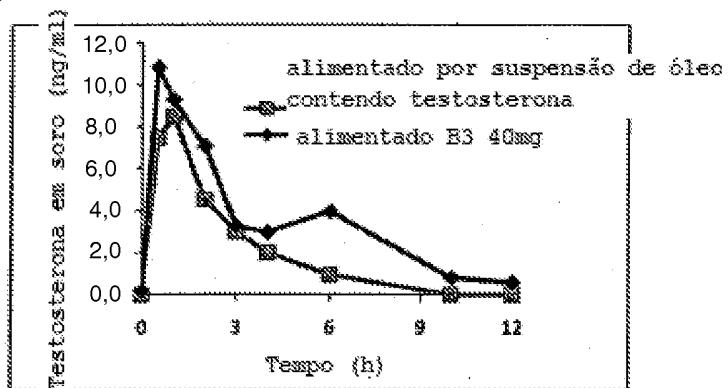


Figura 2

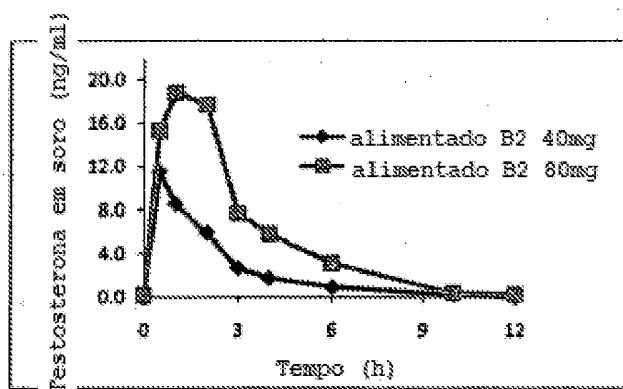


Figura 3

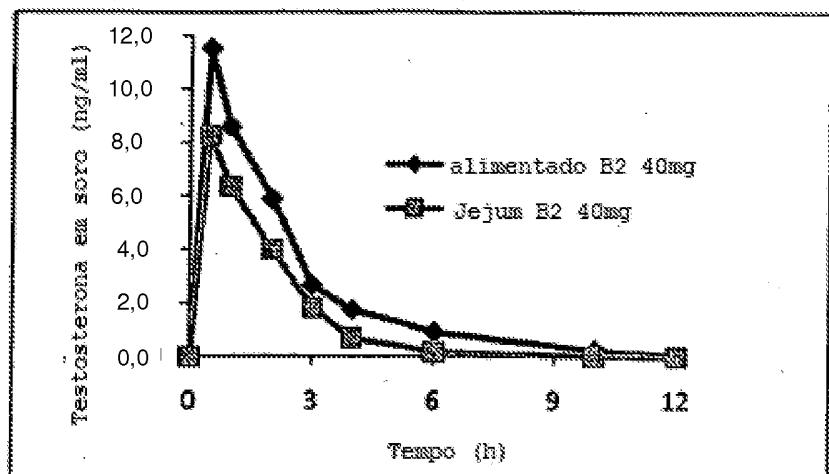


Figura 4