

0003.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-102559

TITULO: METODOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA LA
OBTENCION CONFIABLE DE NIVELES ACEPTABLES DE TESTOSTERONA
EN SUERO.

SOLICITANTE: SCHERING ANTIENGESELLSCHAFT

CLASIFICACION INTERNACIONAL : A61K31/59 ; A61P15/00

DIRECCION: Müllerstrasse 178, 13342, Berlin Alemania.

APODERADO: IAN RAISBECK

B GOTÁ, Octubre 7 de 2005

SS

OLARTE RAISBECK



SEDE: AV. 14 DE JULIO 1138
Radicación: 05102559 00000000 folios: 99
Fecha (P2): 2005-10-07 16:59:00
Trámite: 011 PCI-PATENT 3/9 Fase NPI 41: PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13342, Berlín
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: DORIS HÜBLER, SABINE FRICKE, JAN-PETER INGWERSEN,
WILHELM KUHNZ.

Dirección: Ortsstrasse 12, 07407 Schmiedlen, Alemania; An der Riese 1b, 07749
Jena, Alemania; Im Amseltal 10, 13465 Berlín, Alemania; Tegeler Weg 13, 13589
Berlín, Alemania.

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/000716 Fecha Marzo 15, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/080383 Fecha Septiembre 23, 2004

6

**Título (54) MÉTODOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA LA
OBTENCIÓN CONFIABLE DE NIVELES ACEPTABLES DE TESTOSTERONA EN
SUERO.**

7

Clasificación Internacional (51) A61K. A61K31/59.

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK

(32) Fecha

Marzo 14, 2003

(31) Número de Solicitud

PA200300399

9

Comprobante de pago No. 77,060 Fecha Octubre 6, 2005

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Bt4 T.P. 135.799

Juan Raiser

SLIPSTREAMING IN THE U.S. MARKET

Radicación : 85182559 25/09/2008 Folio: 99
 Fecha (PRT): 2005-10-07 16:59:38
 Fuente : 411 PCT-PR-JNT 579 :QUE ACCT 411 PR-SEN-RC
 Dependencias: PMSM DIVISION DE NEGOCIOS (20-03-2005)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 77,060
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	41777111	05/10/2005	3.010.000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

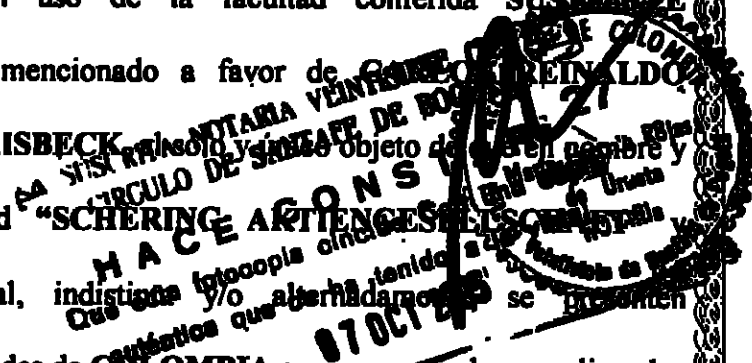


leg + Apr.

4

N 004947041

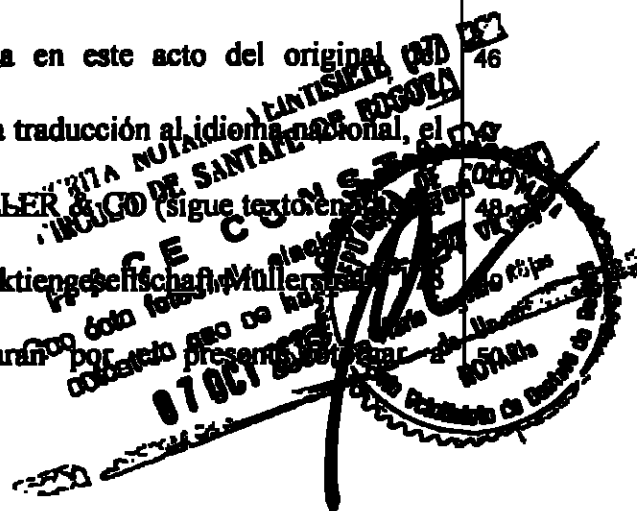
1 FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y
2 CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a
3 favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos
4 Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año
5 DOS MIL CINCO, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del
6 Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino,
7 mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del
8 Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la
9 Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad, persona capaz y de mi
10 conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y
11 EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad "SCHERING
12 AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín,
13 Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual
14 mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al
15 folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y
16 transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo
17 pertinente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el
18 referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido
19 revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En
20 consecuencia DICE: Que en uso de la facultad conferida SUSTENTINE
21 PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de GERARDO MESSERER y CARLOS REINALDO
22 OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, indistintamente y/o alternadamente, en su propio nombre y
23 representación de la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", actuando en forma individual,
24 indistintamente y/o alternadamente, en su propio nombre y representación de la Sociedad,
25 exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los

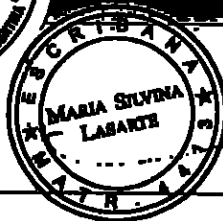




N 004947041

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que
transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 186.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA
NÚMERO: CUARENTA Y CUATRO.-- En la Ciudad Autónoma de Buenos
Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS
MIL CINCO, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Gerardo
MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana
Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con
domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad,
persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio
derecho. Y EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo, del
PODER que le fuera conferido a su favor el día 7 de abril de 2.005, en Berlín,
Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio
en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el
requiriente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de
poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se
encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en
idioma alemán, legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de
La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por
la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que el requirente tiene interés legítimo en
su solicitud.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original
instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que
que agrego a la presente y transcripto dice: "MOELLER & CO (sigue texto en idioma
extranjero).- Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft, Müllerstraße 178,
13353 Berlin, Germany domiciliados en declarar por acto presente





[Handwritten signature]

N 004947042

1 GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las
2 autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes
3 de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de
4 propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a
5 cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado,
6 presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones,
7 apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar
8 testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer
9 cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por
10 otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar
11 y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro
12 tuvieran en, en Sudamerica, Centroamérica, con motivo de su nombre, marcas
13 de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de
14 propiedad intelectual que actualmente posean o adquirieran en lo sucesivo, promover
15 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
16 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
17 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por
18 oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el
19 nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o
20 nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto,
21 podrá presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante
22 cualquier autoridad judicial, presentar testigos, peritos y demás intervinientes,
23 rendir pruebas de cualquier especie, pedir comprobamientos de peritos, pedir y resolver
24 posiciones, asistir a juicios verbales, declarar y prorrogar de jurisdicción, interponer
25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje, conciliar, hacer renunciaciones, exigir y dar

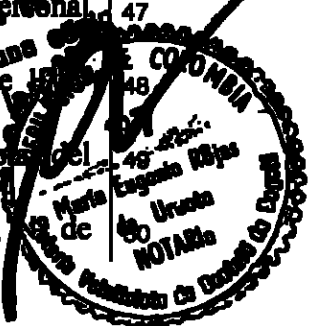
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES
HACE CONSENTIR
17 OCT 2004

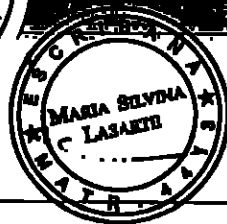


N. 004947042

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento,
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este
mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y
firmado en Berlin, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa.
ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL,
doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el
poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en
hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en
idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de
1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma
nacional la que transcrita textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A
continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering
Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los
siguientes textos que traducidos dicen:).- La versión en inglés es para su información
únicamente.- Registro de Actas N° R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de
colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi
pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue
contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por
los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1950, y del Dr.
Thomas Seuss, que nació el 17 de setiembre de 1953, ambos de mi personal
conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlin, Müllerstrasse 19.
Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista en el día de hoy las Actas del
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Hamburgo.

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CÁMARA DE COMERCIO DE BOGOTÁ
BOGOTÁ, D.C.
27 OCT 2005
HACE CONSTAR
QUE EN EL DIA DE HOY
TUVE A LA VISTA
LAS ACTAS DEL
REGISTRO DE COMERCIO
DEL TRIBUNAL DE PRIMERA
INSTANCIA DE HAMBURGO.

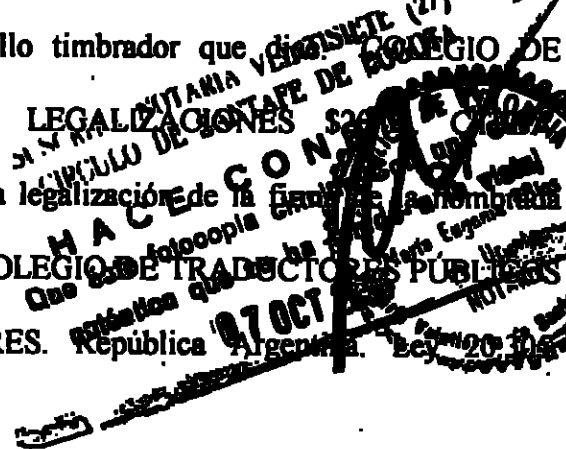




[Handwritten signature]

N 004947043

1 Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de
2 Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.-
3 Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y
4 sello en oblea aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE
5 CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de
6 octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue
7 firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del
8 Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal
9 Regional de Berlín con el N° 9101 a E- F 1927/2005 - Sello (Hay un sello en oblea
10 sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN- El
11 Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bünning - Juez Principal del Tribunal
12 Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de
13 referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma
14 nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello
15 que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores. Alemán- Francés. Tomo II
16 Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo
17 III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos N° 173.".- ES COPIA FIEL,
18 doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES
19 PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización
20 N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián SIGALOFF. En
21 el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice: "COLEGIO DE
22 TRADUCTORES PÚBLICOS 24.5.05. LEGALIZACIONES DE BUENOS AIRES
23 UNIDAD N° 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la traductora,
24 traductora, ..., que dice: "N° 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
25 DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina. Ecy 20 2005"





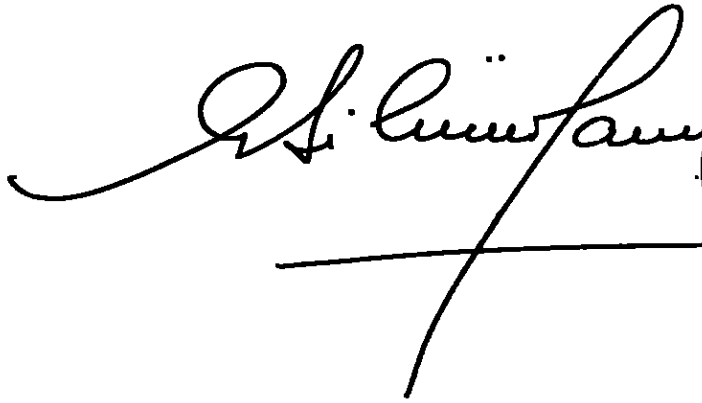
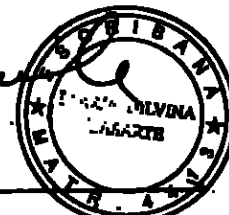
N 004947043

LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor Publico: THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número: 3258/2005/T5 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice Marcelo F. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires.....- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado apoderado.-.....- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.". Sigue una firma y un sello: María Silvina Lasarte. Escribana Mat. 4413."- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura que el compareciente expresa que el otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas (b) QUE los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir al presente poder en ninguna de sus partes.- Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en



N 004947044

1 el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los
2 alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por
3 sí este instrumento.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en
4 prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
5 MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
6 escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a
7 mi cargo. PARA EL PODERDANTE. expido la presente PRIMERA COPIA en
8 cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
9 N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
10 otorgamiento, doy fe.-

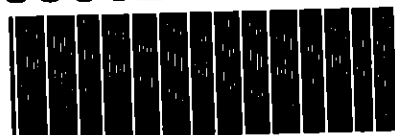
11
12 
13
14 
15
16
17

18
19
20
21
22
23
24
25

26 SUSCITA NOTARIA VENTISEN (27) DE
27 CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA
28 HACE CONSTAR:
29 Que esta fotocopia coincide con una
30 autística que se ha tenido presente
31 07 OCT 2011
32 Santa Fe, Argentina
33 NOTARIA
34

050623226358

050623035431



23/05/2005

\$20.00

14:48:41

23/05/2005

\$30.00

14:48:48

N 004947044

LA JUANITA NUTANIA VEINTISiete (27) DE
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA
HACE CONSTAR:
Que esta fotocopia coincide con una copia
original que se ha tenido en poder de la notaria
07 OCT 2005



C. C. LEGIO DE ESCRIBANOS

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

42

43

44

45

46

47

48

49

50



L 006549485

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma

y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**

brantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **050623226358/6**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

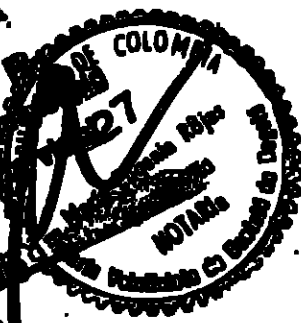


Buenos Aires, **Jueves 23 de Junio de 2005**

ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

NOTARIA NOTARIA VEINTISIETE (27) 423
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA
HACE CONSTAR
Que esta fotocopia coincide con el original
cualquier que se ha tenido a la vista

07 OCT 2005



APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS

AIRES

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS
AIRES

LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

6. El día 23/06/2005

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 050623035431

9. Sello / Timbre



10. Firma

ESC. AUGUSTO M.A. ROSSI (n.)
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

LA SUS RITA NUYAMA VEINTISETE (27) DE
CHICLO DE SANTAPE DE BOGOTA
HACE CONST
Que esta fotocopia elabida con
seguridad que se ha tenido a la vista
7 OCT 2005
COLOMBIA

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 September 2004 (23.09.2004)

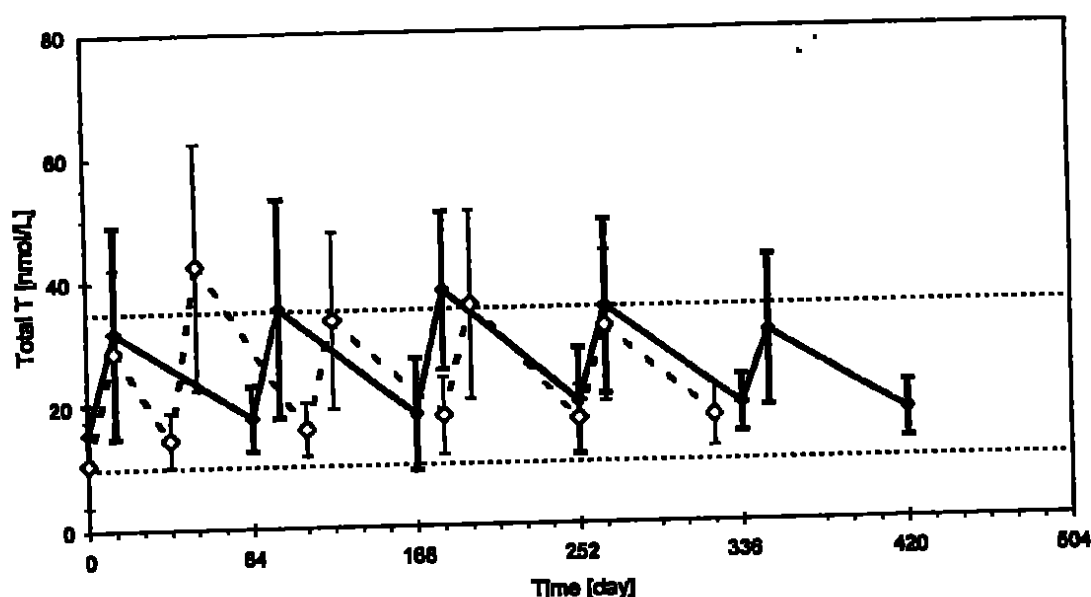
PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/080383 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 10, 13465 Berlin (DE); KUHNZ, Wilhelm [DE/DE]; Tegeler Weg 13, 13589 Berlin (DE).
- (21) International Application Number: PCT/IB2004/000716 (74) Agent: SCHOUBOE, Anne; Plougmann & Vingtoft a/s, Sunkrogsgade 9, P.O. Box 831, DK-2100 Copenhagen Ø (DK).
- (22) International Filing Date: 15 March 2004 (15.03.2004)
- (25) Filing Language: English (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) Publication Language: English (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW).
- (30) Priority Date: PA200300399 14 March 2003 (14.03.2003) DK
- (71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): HÜBLER, Doris [DE/DE]; Ortstrasse 12, 07407 Schmiedewitz (DE); FRICK, Sabine [DE/DE]; An der Riese 1b, 07749 Jena (DE); INGWERSEN, Jan-Peter [DE/DE]; Im Amseitz

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR RELIABLE ACHIEVEMENT OF ACCEPTABLE SERUM TESTOSTERONE LEVELS



(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions, formulated for injectable administration, which comprises a testosterone ester, in particular testosterone undecanoate, in a vehicle comprising castor oil and a co-solvent. Upon injecting the compositions according to a particular administration scheme, reliable levels of testosterone in serum in the normal physiological range is achieved for a long period. This allows for the use of the compositions in hormone replacement therapy and male contraception without concomitant monitoring of testosterone levels in serum by a physician.



TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

Methods and pharmaceutical compositions for reliable achievement of acceptable serum testosterone levels.

FIELD OF INVENTION

5 The present invention relates to the field of pharmaceutical formulation science as well as the field of therapeutic applications of hormones in hormone replacement therapy in men and in male contraception. In particular, the invention relates to compositions of testosterone esters in castor oil that upon intramuscular injection provides reliable physiological acceptable serum testosterone levels for a prolonged period.

10

BACKGROUND

For several decades, testosterone preparations have been used clinically to treat primary and secondary male hypogonadism in order to achieve normal physiologic levels of testosterone and to relieve symptoms of androgen deficiency. Furthermore, testosterone
15 preparations have been used in male contraception as the sole active therapeutic agent for suppressing spermatogenesis or as an active agent in combination with progestins or further gonadotropin suppressive agents.

Male hypogonadism is characterised by a deficiency of endogenous testosterone production
20 resulting in abnormally low levels of circulating testosterone, i.e. serum testosterone levels below 10 nmol/l.

Male hypogonadism may be classified in primary and secondary causes: primary or hypergonadotropic hypogonadism, congenital or acquired, may be derived from testicular
25 failure due to cryptorchidism, bilateral testicular torsion, orchitis, orchidectomy, Klinefelter syndrome, chemotherapy or toxic damage from alcohol or heavy metals. Secondary or hypogonadotropic hypogonadism, congenital or acquired, is caused by idiopathic gonadotropin releasing hormone (GnRH) deficiency or pituitary-hypothalamic injury from tumours, trauma, or radiation. In the vast majority of cases, hypogonadism is related to a
30 primary defect of the testes.

The clinical picture of hypogonadal adult men varies a lot. For example, testosterone deficiency is accompanied by symptoms of different severity, including sexual dysfunction, reduced muscle mass and muscle strength, depressed mood and osteoporosis.

35

Current standard therapies aims at restoring physiologically relevant levels of testosterone in serum, which applies to concentrations of about 12 nmol to about 36 nmol.

Intramuscular injection of testosterone esters, such as testosterone enanthate or testosterone cypionate, administered every two to three weeks, still represents the standard of testosterone replacement therapy in most countries of the world. Apart from the inconvenience of frequent visits to the doctor's office, the patients complain about variations in well-being due to short-term fluctuations of serum testosterone levels resulting from the pharmacokinetic profile after intramuscular injection of for example testosterone enanthate.

10

Recently, the use of testosterone esters with longer aliphatic chain length and/or higher hydrophobicity, such as testosterone undecanoate, has become interesting in terms of prolonging the interval between injections. Longer intervals between injections are advantageous from a patient's point of view.

15

For example Zhang G et al, 1998, report the injection of compositions comprising testosterone undecanoate in a concentration of 250 mg in 2 ml tea seed oil so as to administer a dose of 500 mg or 1000 mg of testosterone undecanoate (*Zhang G et al., A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men. J. Andrology, vol 19, No 6, 1998*). Zhang et al, 1999, relates to injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive (*Zhang et al, J Clin Endocrin & metabolism, 1999, vol 84, no 10, p 3642-3646*).

Furthermore, Behre et al, 1999, relates to testosterone undecanoate preparations for testosterone replacement therapy such as testosterone undecanoate 125 mg/ml in teaseed oil and testosterone undecanoate 250 mg/ml in castor oil (*Behre et al, Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. European J endocrin, 1999, 140, p 414-419*).

Intramuscular injections of 250 mg testosterone undecanoate and 200 mg MPA every month have been suggested for male contraception (*Chen Zhao-dian et al, clinical study of testosterone undecanoate compound on male contraception. J Clin androl, 1986, vol 1, Issue 1, abstract*)

Wang Lie-zhen et al. report testosterone replacement therapy using monthly intramuscular injections of 250 mg testosterone undecanoate (*Wang Lie-zhen et al. The therapeutic effect of domestically produced testosterone undecanoate in Klinefelter syndrome. New Drugs Market 8: 28-32, 1991*).

14
WO 95/12383 (Chinese application) relates to injectable compositions of testosterone undecanoate in vegetable oils, optionally in admixture with benzyl benzoate. The compositions are injected monthly when applied for male contraception and substitution therapy.

5

US 4 212 863 is a patent which relates to a lipid formulation of steroids for oral or parenteral administration various oil carriers, optionally including benzyl benzoate, which is said to lower the viscosity of the lipid carrier and/or enhance the solubility.

- 10 Eckardstein and Nieschlag, 2002, report the treatment of hypogonadal men with testosterone undecanoate, wherein physiological relevant levels of testosterone may be achieved for an extended period of time upon initially injecting testosterone undecanoate four times in intervals of 6-weeks followed by subsequent injections of longer intervals (*Eckardstein and Nieschlag, treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks, J Andrology, vol 23, no 3, 2002*)

- However, it is well known that therapies with testosterone esters, such as testosterone undecanoate, still need to be improved in terms of achieving reliable serum testosterone levels in the physiologically acceptable range for a prolonged period of time. There is a
20 need of providing reliable standard regimens acceptable for a broad population of men in need thereof, preferably regimens without the need of occasional control of serum testosterone levels, and regimens wherein steady state conditions are achieved within a shorter time period.

25 SUMMARY OF INVENTION

- The present invention relates to injectable compositions comprising long-term acting testosterone esters for use in testosterone replacement therapy. Upon injecting the compositions, physiologically normal levels of testosterone in serum are reached within a short time period. Furthermore, the physiologically normal serum levels of testosterone are
30 maintained for an extended period of time, without showing fluctuations in the hypogonadal range. The compositions are chemically stable with respect to the testosterone ester as well as physically stable with respect to the vehicle for a prolonged time.

- 35 Therefore, in a first aspect the present invention relates to a composition intended for injectable administration, such as by intramuscular injections, the composition comprises

physiological range is maintained for an extended period of time. Advantageously, the standard methods reported herein, allows for significant prolonged intervals between injections, and the serum testosterone levels may not necessarily need to be controlled.

- 5 According to the invention, the standard method includes combining the suitable formulation of a composition comprising slowly degradable testosterone esters, such as testosterone undecanoate, and suitable injection schemes of well defined doses of such testosterone esters.
- 10 Without being adapted to a particular theory, a number of parameters will influence the pharmacokinetic profile of a testosterone ester that is injected intramuscularly, in particular if a depot effect is desirable. A depot effect can in general be achieved by selecting a testosterone ester that slowly degrades into free testosterone once it has entered the blood circulation. An additional factor contributing to the depot effect is the
- 15 diffusion rate of the testosterone ester from the site of injection to the circulating blood system. The diffusion rate may depend on the dose and the volume injected in that the concentration gradient of the testosterone ester at the site of administration is thought to affect the diffusion rate. Furthermore, the type of vehicle injected together with the testosterone esters will influence the rate of diffusion of testosterone esters from the
- 20 vehicle into the surrounding tissues and the rate of absorption into the blood circulation. Therefore, the partition coefficient (n-octanol-water partition coefficient) of the testosterone ester in the vehicle as well as the viscosity of the vehicle should be considered in order for adapting a depot effect following intramuscular injection of testosterone esters.
- 25 Moreover, for safety reasons and ease of handling, the testosterone ester should be properly dissolved in a vehicle. Often it is impossible to predict which kind of vehicles that both can dissolve the testosterone ester and provide the needed depot effect. Therefore, mixtures of various solvents may be required, although undesirable from a manufacturing point of
- 30 view.

The present inventors have recognised that an effective depot effect in vivo of testosterone esters, such as testosterone undecanoate, is achieved when injecting the testosterone esters intramuscularly in a vehicle comprising castor oil and a suitable co-solvent. The co-

35 solvent may lower the viscosity of the castor oil and then solve the problem with high viscosity of the castor oil when being injected. On the other hand, the co-solvent may increase the diffusion rate of the testosterone ester, resulting in a lower depot effect following intramuscular injection.

As may be understood, a first aspect of the invention relates to a composition comprising a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched C-9 to C-16 alkanoates; and a vehicle comprising castor oil and a co-solvent.

- 5 The composition is formulated for parenteral administration, preferably intramuscular injection.

The term "linear and branched C-9 to C-16 alkanoates" is denoted to mean aliphatic esters with chain lengths from 9 to 16 carbon atoms. That is to say that the aliphatic esters are
10 made of 9 to 16 carbon atoms. Thus, in suitable embodiments of the invention, the testosterone ester is selected from esters, wherein the ester group is a noncanoate, a decanoate, an undecanoate, a dodecanoate, a tridecanoate, a tetradecanoate, a pentadecanoate, or a hexadecanoate. Preferably, the ester group may be placed in the 17 β -position of the testosterone molecule. In a presently interesting embodiment, the
15 testosterone ester is testosterone undecanoate, a testosterone ester with an aliphatic side chain in 17 β position. The chemical name is 17 β -hydroxyandrost-4-en-3-one undecanoate.

The term "castor oil" is meant to encompass castor oil refined for parenteral use, for example as described in DAB, wherein the castor oil is provided in a form without
20 antioxidants and obtained with the first pressure of *ricinus communis* without using extraction processes. It should also be understood that the castor oil are not hydrogenated or at least in part not hydrogenated. In some embodiments, a minor part of the double bonds may be hydrogenated, for example, less than 20% w/w of the double bonds may be hydrogenated. Preferably less than 10% w/w of the double bonds may be hydrogenated,
25 more preferably less than 5% w/w, even more preferably less than 2% w/w, most preferably less than 1% w/w of the double bonds are hydrogenated. Castor oil appears as a liquid at room temperature.

As stated, the co-solvent of the vehicle is, at least in part, an essential element of the
30 compositions of the invention. Such co-solvents may in general be defined by its capability of reducing the viscosity of castor oil, as determined by a Höppler viscosimeter.

Injection of high viscous vehicles, such as castor oil, is associated with technical limitations to the size of cannula due to the resistance of the vehicle when passing the cannula. It is
35 commonly recommended that the viscosity of an injection solution should be kept below 100 mPas. In certain instances, the viscosity of a final product, ready to be injected, such as a re-constituted product may be, e.g., less than 100 mPas, such as 90 mPas, 80 mPas, 70 mPas at room temperature. In some embodiments, the viscosity of the vehicle is less than 60 mPas, 50 mPas, 40 mPas or 30 mPas at room temperature.

Thus, suitable embodiments of the invention relate to those wherein the co-solvent is selected from those that when being mixed with castor oil in an oil:co-solvent volume ratio of between 1:0.2 to 1:3, the viscosity drops from 950-1100 mPas to 20 mPas at room temperature. Preferably, the co-solvent is selected from those, wherein the viscosity drops from 950-1100 mPas to about 80-100 mPas, when the co-solvent is being mixed with castor oil in an oil:co-solvent volume ratio of about 1:1 to 1:3. The viscosity of the vehicle may be determined with a Höppler type viscometer. The Höppler type viscometer consists of an inclined glass tube inside which a sphere with known density, mass and diameter glides through the liquid to be measured, and the falling time of the ball is measured. The viscosity is measured at a fixed temperature, often room temperature such as 20°C or 25°C. The measurements are repeated until the values are constant.

The co-solvent may be characterised by its ability to reduce the viscosity of a vehicle, such as castor oil, of the solvent in a ratio dependent manner.

In one interesting embodiment of the invention the viscosity of a mixture of castor oil and a co-solvent in a volume ratio of 1:0.1 to 1:1.7 is reduced from 60% to 5% to that of castor oil.

In a suitable embodiment of the invention, the viscosity of a mixture of castor oil and a co-solvent in a ratio of 1:0.02 by volume is reduced by about 10 % relatively to the viscosity of castor oil. In other various embodiments, when the ratio between the oil and co-solvent is of 1:0.04 by volume the viscosity is reduced by 20% relatively to the viscosity of castor oil, when the ratio is of 1:0.08 by volume the viscosity is reduced by 25%, when the ratio is of 1:0.1 by volume the viscosity is reduced by 40%, when the ratio is of 1:0.2 by volume the viscosity is reduced by 50%, when the ratio is 1:0.35 by volume the viscosity is reduced by 75%, when the ratio is of 1:0.5 by volume the viscosity is reduced by 80%, when the ratio is of 1:1 by volume the viscosity is reduced by 90%, or when the ratio is 1:1.6 by volume the viscosity is reduced by 95%.

In further interesting embodiments, the viscosity of the composition is below 100 mPas. Furthermore, in some embodiments the viscosity of vehicle, such as the mixture of castor oil and a co-solvent, such as benzyl benzoate is below 90 mPas, the viscosity of the vehicle is about 60 - 100 mPas, such as 70 to 100 mPas, such as 80-90 mPas at room temperature (20°C to 25°C).

As mentioned, the viscosity of the injected vehicle may determine the pharmacokinetic profile of an injected substance. Thus, in order to obtain a final product with a suitable

depot effect in vivo, the castor oil and co-solvent is in a volume ratio ranging between 1:0.2 to 1:3, such as between 1:0.5 to 1:3, or between 1:0.75 to 1:2.5. Preferably, the volume ratio is in the range from 1:1 to 1:2.

- 5 In presently interesting embodiments of the invention, the co-solvent is benzyl benzoate. In principle, other types of co-solvents may be applicable for use in combination with castor oil, such as for example ethanol or benzyl alcohol. Interesting co-solvents of the present invention are those which are capable of dissolving the testosterone esters and is miscible with castor oil. Of special interest are co-solvents suitable for dissolving about
10 100-500 mg, such as 250 mg of testosterone undecanoate in 1 mL of the co-solvent within 50 minutes at 40°C or within 20 minutes at 60°C.

- The solubility of the testosterone esters may be affected upon adding a co-solvent to the castor oil vehicle. Probably the solubility may be improved. Thus, in some embodiments,
15 the testosterone ester is completely dissolved in the composition, and in other embodiments the testosterone ester is partly dispersed in the composition. Preferably, the testosterone esters are fully dissolved in the vehicle. That is to say that no particles of testosterone may be detected by X-ray diffraction analysis.

- 20 The present invention provides compositions, wherein the co-solvent is present in the vehicle at concentrations ranging from 10 to 90 vol%. Preferably, the concentration of the co-solvent in the vehicle ranges between 15 to 85 vol%, more preferably between 20 to 80 vol%, such as between 45 to 85 vol% or 55 to 85 vol%.

- 25 In other words, the vehicle comprises the castor oil in a volume concentration ranging between 20 to 85 vol%. Preferably, the concentration of castor oil in the vehicle ranges between 25 to 60 vol%, such as between 25 to 55 vol%. In preferred embodiments of the invention, the concentration of castor oil in the vehicle ranges between 25 to 50 vol%, such as between 25 to 45 vol% or 25 to 40 vol%.

30

It should be understood that intentionally the composition should not comprise another plant oil, such as for example tea seed oil. That is to say that castor oil is the only plant oil present in the composition or that castor oil makes up at least 50% by volume of the total content of the plant oil in the vehicle, such as at least 60%, 70%, 80% or 90% by volume.

35

It is generally considered that the needed concentration of the co-solvent depends on a number of factors, such as i) the amount of testosterone ester in the injection vehicle, ii) the required reduction of viscosity and iii) the release properties of the injection vehicle with respect to the testosterone ester at the site of injection (diffusion rate). In interesting

embodiments of the invention, the co-solvent makes up at least 10 vol% of the vehicle, preferably at least 15 vol%, more preferably of at least 25 vol%, most preferably at least 40 vol%, such as at least 50 vol%. Interestingly, the co-solvent is in an amount ranging from about 40 to 80 vol% of the vehicle, such as about 50 to 70 vol%, most preferably the
5 co-solvent is in an amount ranging from about 55 to 65 vol% of the vehicle.

In some embodiments of the invention, the concentration of the co-solvent in the vehicle should be limited in order to reduce the diffusion rate of the testosterone esters, for instance at the site of injection. Therefore in some embodiments the concentration of co-
10 solvent in the vehicle should be less than 90 vol%, preferably less than 85 vol%, more preferably less than 80 vol%, such as less than 75 vol%.

The volume that can be injected intramuscularly is known to affect the release rate of an active principle from a vehicle. An injection volume of 5 mL is generally considered as the
15 maximum volume that can be administered by one single intramuscular injection to one injection site. When intramuscular injection of volumes greater than 5 mL is required, the injection volume needs to be divided into two or more separate injections to different injection sites. However, multiple injections for the administering of one dose are generally not preferred because of the inconvenience conferred to the patient.

20

The injection of a single dose to one injection site offers great advantages in controlling the release rate of an active principle, rather than multiple injection of divided single doses. The present invention relates to injection schemes wherein a single dose of a testosterone ester is divided into no more than two separate injections to one or more
25 injection sites. Most preferable, a single dose of a testosterone ester is injected as one single injection to one injection site. Therefore, in presently interesting embodiments of the invention the dose of the testosterone esters is administered as a single injection to one injection site, wherein the injected volume is of 1 to 5 mL, preferably of 1 to 4 mL, such as of 1.5 to 4 mL. Suitable injection volumes of the invention for ensuring
30 reproducible administration volumes and uniform release of the testosterone esters is lower than 5 mL, such as about 5 mL, about 4 mL, about 3 mL, about 2 mL and about 1 mL.

In order for using single injections and low injection volumes, the concentration of the
35 testosterone esters in the compositions need to be relatively high. Thus, a testosterone ester, such as testosterone undecanoate is in a concentration of 100 mg to 1000 mg per mL of the vehicle. In still interesting embodiments, the testosterone ester, such as testosterone undecanoate, is in a concentration of 130 to 750 mg per mL of the vehicle,

more preferably of 150 to 500 mg per mL, most preferably of 175 to 400 mg per mL, such as about 250 mg/mL of the vehicle.

The composition may be suitably formulated as a unit dose form such as a unit dose
5 Intended for being injected as one single dose. In such embodiments, the testosterone ester, such as testosterone undecanoate, is in a dose of 500 to 4000 mg, preferably of 500 mg to 3000 mg, more preferably of 750 mg to 2000 mg, most preferably of 750 mg to 1500 mg, such as 1000 mg.

10 It is further contemplated that compositions of the invention comprise a further therapeutically active agent, such as a progestin and/or a further gonadotropin suppressive agent other than a testosterone ester.

As used herein, the term "progestin" encompasses all compounds with progestinic activity
15 such as cyproterone, drospirenone, etonogestrel, desogestrel, gestodene, levonorgestrel, norethisterones, norgestimate, norethindrone, norethindrone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, medrogestone, medroxyprogesterone acetate and progesterone.

The compositions of the invention are chemically stable with respect to the testosterone
20 esters. That is to say that degradation products could not be detected after long term storage (such as after 7 weeks or 17 weeks or even longer) at conditions normally known to accelerate degradation processes, such as variations in temperatures, high and low temperatures and various relative humidity. For example, less than 1% by weight of degradation products of testosterone esters is present after storage of the composition for
25 at least 7 weeks, such as for 16 or 17 weeks, for 6 months, or for 9 or 12 months at 40 °C and 25 % RH in darkness. Preferably, less than 0.5 % w/w, such as less than 0.2 % w/w of degradation products of testosterone esters is present after storage at the above-mentioned conditions.

30 Moreover, the vehicle comprising castor oil and benzyl benzoate is also highly stable in that no sublimate of the solution is seen upon storage of the composition for a long time at various temperatures.

Compositions according to the invention may be prepared according to techniques known
35 by the skilled person.

A first step in the preparation of a composition of the invention comprises dissolving the testosterone ester in the co-solvent. Then, the testosterone undecanoate/co-solvent solution is combined with castor oil. The final solution may then be filtrated through a 0,2

µm filter, optionally filled into, for instance, amber-glass bottles, before finally sterilised at 180°C for 3 hours.

It is submitted that the vehicle, wherein the testosterone ester is dissolved, may further
 5 comprise one or more excipients, such as preservatives, stabilising agents, other co-solvents and antioxidants. Suitable vehicles are sterile, pyrogen-free and free of particles.

As stated *supra*, the present inventors have provided a formulation of testosterone esters possessing superior pharmacokinetic profiles of testosterone in the blood upon

- 10 • selecting a proper injection vehicle for the testosterone esters so as to ensure slowly diffusion of the testosterone esters from the site of injection and slowly disintegration of the testosterone ester into free testosterone in the blood and
- selecting a simple and reliable administration scheme of such compositions for treating diseases and symptoms associated with deficient endogenous levels of testosterone in
 15 a man.

Thus, a further aspect of the invention relates to a method of treating diseases and symptoms associated with deficient endogenous levels of testosterone in a male, such as a mammalian male, such as a man, comprising administering by injection, such as by

- 20 Intramuscular injection, a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched C-9 to C-16 alkanoates, the method further comprises;

I) an initial phase comprising 2 to 4 injections of a single dose of said testosterone ester with an interval of 4 to 10 weeks between each injections, each dose is in an amount
 25 therapeutically equivalent to a dose of testosterone undecanoate of between 500 mg and 2000 mg; followed by

II) a maintenance phase comprising subsequent injections of a single dose of said testosterone ester with an interval of at least 9 weeks between each subsequent injection, each dose is in an amount therapeutically equivalent to a dose of testosterone
 30 undecanoate of between 500 mg and 2000 mg.

The phrase "therapeutically equivalent" is meant to define the dose of any testosterone ester of the invention in terms of the therapeutically relevant dose of testosterone undecanoate. For example, if it has been shown that the therapeutically relevant dose of
 35 testosterone undecanoate for re-instating testosterone blood levels in the range of 12-35 nmol is about 1000 mg, the dose of any testosterone ester of the invention is the dose achieving the same effect as testosterone undecanoate.

The term "administration by injection" is meant to encompass any form for injection into a muscle or subcutaneous injection. The preferred form of injection is by intramuscular injection.

- 5 Preferably, the initial phase comprises 2 or 3 injections of a dose of said testosterone ester, such as testosterone undecanoate, with an interval of 4 to 8 weeks between each injection. In a most interesting embodiment, the initial phase includes 2 injections of a single dose of said testosterone ester with an interval of 4 to 10 weeks between each injection. In currently interesting embodiments, the interval between injections in the
10 initial phase is 6 weeks.

- In further aspects, the invention relates to the use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched C-9 to C-16 alkanoates for the preparation of a medicament for treating primary and secondary hypogonadism in a male,
15 said medicament is in a form intended for injectable administration and further comprises a vehicle comprising castor oil and a co-solvent.

- The present inventors provide herein evidence for that upon applying a first injection interval of 6 weeks (injection of a first dose followed by a second dose 6 weeks after the
20 first injection), the time until steady-state conditions is shortened. Thus, a maintenance phase may start already after 6 weeks of therapy. As further shown herein, the subsequent injection of testosterone undecanoate can be conducted using intervals of 10 weeks or 12 weeks between injections so as to achieve serum testosterone levels remaining well within the normal range of 10 to 35 nmol/l throughout the entire period
25 between injections. Thus, an injection scheme resulting in reliable serum testosterone levels ranging from 10-35 nmol/L has been found.

- The pharmacokinetic profile of the composition of the invention allows for extended periods between injections when steady state conditions is first achieved. Thus, in preferred
30 embodiments of the invention, the maintenance phase comprises that the subsequent injections are conducted with an interval of 10 weeks between subsequent injections, preferably with an interval of 11 weeks, such as intervals of 12, 13, 14, 15 and 16 weeks between subsequent injections of the compositions of the invention.

- 35 The actual dose of testosterone ester being injected will also modify the depot effect of the compositions of the invention. Therefore, in suitable embodiments of the invention, the injected single dose of said testosterone ester is in an amount therapeutically equivalent to a single dose of testosterone undecanoate of between 750 to 1500 mg. Preferably, 1000

24

mg of testosterone undecanoate is injected as a single dose or any therapeutically equivalent dose of another testosterone undecanoate of the invention.

As may be understood, the single doses referred to above, such as the doses injected during the initial phase and the doses injected during the maintenance phase may be similar or different. Therefore, in some embodiments of the invention, the doses injected during the initial phase comprise the same amount of testosterone ester. In other embodiments, the doses injected during the initial phase are different from one injection to another. Similarly, in some embodiments, the doses injected during the maintenance phase are similar throughout the period or they may vary. Obviously, the doses applied in the initial phase may differ from those applied in the maintenance phase. However, preferably the doses of the testosterone esters injected in the initial phase and maintenance phase comprises the same amount of testosterone ester.

As mentioned above, the invention relates to a method of treating diseases and symptoms associated with deficient endogenous levels of testosterone in a male, such as a mammalian male, such as a man. As used herein, deficient levels of testosterone in a man, such as a hypogonadal man, is meant to encompass levels testosterone in serum less than 10 or 9 nmol/l.

20

In one embodiment of the invention, the deficient endogenous levels of testosterone may be caused by therapy with progestins or gonadotropin suppressive agents. Thus, methods of treating deficient endogenous levels of testosterone in a male may imply methods for male contraception. Therefore, in some embodiments of the invention, methods of treatment and uses are directed to male contraception, optionally wherein a progestin or a further gonadotropin suppressive agent is included in the treatment.

Hence, in still further aspects, the invention relates to the use of a of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched C-9 to C-16 alkanoates for the preparation of a medicament for treating diseases and symptoms associated with deficient levels of testosterone in a male in therapy with a progestin or a further gonadotropin suppressive agent, said medicament is in a form intended for being injected, such as in a form for intramuscular injection, and the testosterone ester, such as testosterone undecanoate is in a vehicle comprising castor oil and a co-solvent.

35

In general, the invention relates to the use of a composition as defined herein for male contraception or for treating diseases and symptoms associated with deficient endogenous levels of testosterone in a male.

Generally speaking, diseases and symptoms of deficient endogenous levels of testosterone in a male may imply sexual dysfunction, reduced muscle mass and muscle strength, depressed mood and/or osteoporosis.

- 5 Diseases of interest relate in general to primary and secondary hypogonadism and hypophyseal diseases. Thus, embodiments of the invention include treatment of diseases associated with primary and secondary hypogonadism and hypophyseal diseases. Primary hypogonadism may be derived from testicular failure such as resulting from cryptorchidism, bilateral testicular torsion, orchitis, orchiectomy, Klinefelter syndrome, 10 chemotherapy and toxic damage from alcohol or heavy metals. Secondary hypogonadism may be derived from idiopathic gonadotropin releasing hormone (GnRH) deficiency or pituitary-hypothalamic injury associated with tumours, trauma or radiation.

- Hence, in some embodiments of the invention, the treatment and uses of the invention is 15 directed to a hypogonadal man, a man with hypophyseal diseases and/or a man in therapy with gonadotropin-suppressive agents or progestins.

- Furthermore, as stated the single dose of a testosterone ester need to be justified so as to achieve reliable serum testosterone levels. Thus, in some embodiments, said use of a 20 testosterone ester for the preparation of a medicament comprises that said testosterone ester is in a unit dose therapeutically equivalent to a dose of testosterone undecanoate, or that said testosterone ester is in a dose, corresponding to a 6-week dose of 500 mg to 2000 mg of testosterone undecanoate. In some embodiments, the dose corresponds to a 9-week dose of 500 mg to 2000 mg of testosterone undecanoate, a 10-week dose of 500 25 mg to 2000 mg, a 11-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 12-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 13-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 14-week dose of 500 to 2000 mg, a 15-week dose of 500 to 2000 mg and a 16-week dose of 500 mg to 2000 mg. Preferably, such 6-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- and 16-week doses of a testosterone ester are therapeutically equivalent to a dose of testosterone undecanoate of 750 mg to 1500 mg, 30 preferably of 1000 mg.

As may be further understood, the method of treatments and uses as described herein include embodiments wherein the testosterone ester, such as testosterone undecanoate is provided in a composition as defined herein.

FIGURES

Figure 1. Total levels of testosterone in serum following injection of testosterone undecanoate.

5

The figure shows the levels of testosterone (total amounts) following injecting a formulation of testosterone undecanoate in a vehicle containing 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume. See Example 3 for the injection scheme. The dotted lines shows the initial phase of two injections of 1000 mg of TU with an interval of 6 weeks, followed by 3 injections of TU with an interval of 10 weeks between injections. The filled lines show the continued injection of 1000-mg TU with an interval of 12 weeks between injections.

15 **EXAMPLES****Example 1**

Compositions according to the present invention are formulated for intramuscular injection and prepared according to techniques known by a person skilled in the art.

20

Compositions are in general prepared by incorporating a therapeutically effective amount of any of testosterone ester of the invention, such as the testosterone undecanoate, in an appropriate vehicle comprising castor oil and a co-solvent, such as benzyl benzoate.

Further excipients may be added. Finally, the compositions are subjected to a sterilisation process. The vehicle wherein the active substance is dissolved may comprise excipients such as preservatives, stabilising agents, co-solvents and antioxidants. Suitable vehicles are sterile, pyrogen-free and free of particles.

The compositions may be presented in unit dosage form, e.g., in ampoules or in multi-dose containers.

The preparation of compositions according to one embodiment of the invention may comprise the following steps:

35 I) Pre sterilisation of excipients and testosterone esters.

II) Preparation of a solution of testosterone esters

III) Addition of one or more excipients to the solution of testosterone esters

IV) Filtration of the composition

5 v) Preparation / filling of single or multi-dose containers

vi) Sterilisation.

10 In one specific example of the invention the testosterone undecanoate is dissolved in benzyl benzoate, the testosterone undecanoate/co-solvent solution is then combined with the castor oil, which is then filtrated through a 0,2 µm filter, filled into amber-glass bottles, and finally sterilised at 180°C for 3 hours.

15 Example 2

The therapeutic efficacy and safety of a formulation containing testosterone undecanoate 1000 mg in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume has been investigated in hypogonadal men. The formulation (4 mL, 1000 mg of testosterone undecanoate) was injected intramuscularly to the hypogonadal men

20 according to the following scheme:

- Initial phase comprising 4 injections of the formulation with intervals of 6 weeks between the injections.
- maintenance phase comprising injecting the formulation in intervals of 10 or 12 weeks between injections.

25

The present study relates to a one-arm study examining the efficacy and safety of long-term intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of symptoms of hypogonadism in men. The patients received 4 testosterone undecanoate injections of 1000 mg the first three times of injections with an interval of 6 weeks, the 4th injection and

30 subsequent injections with 12-week intervals.

Protocol:

Name of active ingredient:	Testosterone Undecanoate (TU)
Objectives:	To obtain further information on efficacy and safety of the TU preparation after long-term administration over a period of more than 18 months at prolonged (12-week) intervals between the injections of 1000 mg TU in 4 ml oily solution
Methodology:	Open, one-arm, multiple-dose study
Total number of subjects:	planned: 36
Diagnosis and main criteria for inclusion:	Hypogonadal men aged 18 to 65 years and with serum T (testosterone) levels without androgen treatment lower than 5 nmol/L, who orderly completed the main study with a final examination, did not exhibit any relevant pathological findings, and gave their written informed consent to either extend the TU treatment from the main study or switch over from TE (testosterone enanthate) to TU
Test product:	Testosterone Undecanoate (TU)
dose:	<u>In patients on TU</u> : 8 x 1000 mg at 12-week intervals
mode of administration:	Intramuscular injections (<i>gluteus medius</i> muscle)
Duration of treatment:	80 weeks 84 weeks
Efficacy end points:	<u>Primary variables</u> : erythropoiesis (hemoglobin, hematocrit), grip strength; <u>Secondary variables</u> : serum levels of testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT), estradiol (E2), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), leptin and sex hormone-binding globulin (SHBG); bone density; parameters of bone metabolism; body composition; lipids (total cholesterol, triglycerides, low-density, high-density and very low-density lipoproteins, apolipoprotein A1 and B, lipoprotein (a))
Safety end points:	Adverse events (AEs); serum level of prostate-specific antigen (PSA); ultrasonographic findings in prostate; hematological and liver (ASAT, ALAT, gamma-GT, total bilirubin) parameters, ferritin, iron;

The results of this study allow for the following conclusion:

Treatment with only 4 TU doses of 1000 mg i.m. per year was sufficient to restore physiological serum T levels in all 36 patients over most of the measurement times. This demonstrates that an injection interval of 12 weeks is adequate for most of the patients.

5

Example 3

Pharmacokinetic profile of compositions of the invention:

The pharmacokinetic profile of a formulation containing testosterone undecanoate (TU) 1000 mg in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume was tested in hypogonadal men (having testosterone levels in serum of less than 10 nmol/l). An initial phase of two first intramuscularly injections of 1000 mg TU with 6-weeks interval between the two injections, followed by a maintenance phase of subsequent 3 intramuscularly injections of 1000 mg TU separated by an interval of 10 weeks between each of the injections. Then 1000 mg of testosterone undecanoate (TU) was intramuscularly injected every 12 weeks. 5 treatment periods were provided with an interval of 12 weeks between each injection.

The result from this study shows (see figure 1) that the treatment scheme resulted in testosterone levels (total levels) wherein the maximal and minimal levels are within the physiological acceptable range and no accumulation of testosterone is seen over time. Furthermore, the minimum testosterone levels (total levels) after 12 weeks do not fall below the lowest acceptable concentration of testosterone of about 10 nmol. The same was shown to apply for a treatment period of 14 weeks upon extrapolating the serum levels of testosterone. The study also demonstrated that injection of 1000 mg of TU in the above-mentioned formulation in intervals of 12 weeks between injections was efficient over a period of 14 weeks.

Example 4

Comparison of initial phases with 6 weeks between injections and 10 weeks between injections.

The pharmacokinetic profile of a formulation containing testosterone undecanoate (TU) 1000 mg in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume was tested using two different regimens in hypogonadal men.

In regimen A, an initial phase of two first intramuscularly injections of 1000 mg TU with mean of 9.2-weeks (64.4 days) interval between the two injections, followed by a maintenance phase of subsequent intramuscularly injections of 1000 mg TU separated by an interval of a mean of 10.2 weeks (76.2 days) after second injection.

5

In regimen B, an initial phase of two first intramuscularly injections of 1000 mg TU with mean of 6.1-weeks (42.5 days) interval between the first two injections, followed by a maintenance phase of subsequent intramuscularly injections of 1000 mg TU separated by an interval of mean of 10.1 weeks (70.5 days) after second injections.

10

The concentration of testosterone (total) was determined in serum before each additional injection of TU.

Results.

15

The table below shows the mean serum levels of testosterone (total) for regimen A versus regimen A based on data for 6 men.

Mean Testosterone levels (total) in serum according to the number of weeks between injections.

20

Regime	Base value; mean testosterone level (nmol/l) before 1 st injection	↓ 1 st Injection		↓ 2 nd Injection	
		Mean weeks after 1 st injection	Mean testosterone level (nmol/l) after weeks	Mean weeks after 2 nd injection	Mean testosterone level (nmol/l) after weeks
A	7.9	9.2	7.0	10.8	8.8
B	6.8	6.1	12.2	10.1	12.5

It appears that regimens including long-term intervals between injections, both with respect to the initial phase and maintenance phase, do not result in the sufficient levels of testosterone above 10 nmol over the entire period and up to the following injection (Regimen A). However, upon decreasing the interval between injections in the initial phase to 6 weeks, a reliable regimen is achieved, wherein sufficient testosterone levels are re-instated very fast and remains at levels above 10 nmol/l.

CLAIMS

1. A composition formulated for intramuscular injection comprising
a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched C-
9 to C-16 alkanoates; and
5 a vehicle comprising castor oil and a co-solvent.
2. The composition according to claim 1, wherein the testosterone ester is selected from
the group consisting of testosterone esters of linear and branched noncanoates,
decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates,
10 pentadecanoates, and hexadecanoates.
3. The composition according to claims 1 or 2, wherein the testosterone ester is
testosterone undecanoate.
- 15 4. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the vehicle
comprises the castor oil in a concentration of less than 50 vol%, preferably of less than 45
vol%, more preferably of less than 40 vol%, even more preferably of less than 30 vol%.
5. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the vehicle
20 comprises said castor oil and co-solvent in a volume ratio ranging between 1:0.2 to 1:3,
preferably between 1:0.5 to 1:3, more preferably between 1:0.75 to 1:2.5, most
preferably between 1:1 to 1:2.
6. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the co-solvent is
25 benzyl benzoate.
7. Use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and
branched C-9 to C-16 alkanoates in male contraception, the testosterone ester is together
with a vehicle comprising castor oil and a co-solvent so as to form a solution for
30 intramuscular injection.
8. Use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and
branched C-9 to C-16 alkanoates for the preparation of a medicament for treating primary
and secondary hypogonadism in a man, said medicament is in a form for intramuscular
35 injection and comprises a vehicle comprising castor oil and a co-solvent.
9. The use according to claim 8, wherein said primary hypogonadism is derived from
testicular failure selected from the group consisting of cryptorchidism, bilateral testicular

torsion, orchitis, orchiectomy, Klinefelter syndrome, chemotherapy and toxic damage from alcohol or heavy metals.

10. The use according to claim 9, wherein said secondary hypogonadism is derived from
5 Idiopathic gonadotropin releasing hormone (GnRH) deficiency or pituitary-hypothalamic injury caused by tumors, trauma or radiation.

11. Use of a of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear
and branched C-9 to C-16 alkanoates for the preparation of a medicament for treating
10 diseases and symptoms associated with deficient levels of testosterone in a man who is in therapy with a progestin or a gonadotropin suppressive agent, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil and a co-solvent.

15 12. The use according to claim 11, wherein said deficient levels of testosterone in a man is such that the concentration of testosterone in serum is less than 10nmol/l.

13. The use according to any one of claims 7 to 12, wherein the testosterone ester is selected from the group consisting of testosterone esters of linear and branched
20 noncanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates, pentadecanoates, and hexadecanoates.

14. The use according to claim 12, wherein the testosterone ester is testosterone
undecanoate.

25

15. The use according to any one of claims 7 to 14, wherein said medicament comprises said testosterone ester in a 6-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 9-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 10-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 11-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 12-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 13-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 14-
30 week dose of 500 to 2000 mg, a 15-week dose of 500 to 2000 mg or a 16-week dose of 500 mg to 2000 mg.

16. The use according to claim 15, wherein said 6-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- and 16-week dose is of 750 mg to 1500 mg..

35

17. A method of treating diseases and symptoms associated with deficient endogenous levels of testosterone in a man, comprising injectable administration of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched C-9 to C-16 alkanoates, the method further comprises;

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

- I) an initial phase comprising 2 to 4 injections of a dose of said testosterone ester with an interval of 4 to 8 weeks between each injections, each dose is in an amount therapeutically equivalent to a dose of testosterone undecanoate of between 500 mg and 2000 mg; followed by
- 5 II) a maintenance phase comprising subsequent injections of a dose of said testosterone ester with an interval of at least 9 weeks between each subsequent injection, each dose is in an amount therapeutically equivalent to a dose of testosterone undecanoate of between 500 mg and 2000 mg.
- 10 18. The method according to claim 17, wherein said initial phase comprises 2 injections of said dose of said testosterone ester.
19. The method according to claim 17, wherein said interval is 6 weeks.
- 15 20. The method according to claim 17, wherein said subsequent injections of said dose is with an interval of 10 weeks, preferably with an interval of 11 weeks, more preferably with an interval of 12 weeks between injections.
21. The method according to claim 17, wherein said dose of said testosterone ester is in an
- 20 amount therapeutically equivalent to a dose of testosterone undecanoate of between 750 to 1500 mg, preferably 1000 mg.
22. The method according to claim 17 wherein the man is a hypogonadal man, a man with hypophyseal diseases or a man in therapy with gonadotropin-suppressive agents or
- 25 progestins.
23. The method according to claim 17, wherein said diseases and symptoms is associated with primary and secondary hypogonadism and hypophyseal diseases.
- 30 24. The method according to claim 23, wherein said primary hypogonadism is derived from testicular failure associated with cryptorchidism, bilateral testicular torsion, orchitis, orchidectomy, Klinefelter syndrome, chemotherapy or toxic damage from alcohol or heavy metals.
- 35 25. The method according to claim 23, wherein said secondary hypogonadism is associated with idiopathic gonadotropin releasing hormone (GnRH) deficiency or pituitary-hypothalamic injury from tumours, trauma or radiation.

23

26. The method according to claim 17, further comprising administering a progestin or a further gonadotropin suppressive agent.

27. The method according to claim 26, for male contraception.

5

28. The method according to claim 17, wherein the testosterone ester is selected from the group consisting of testosterone esters of linear and branched noncanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates, pentadecanoates, and hexadecanoates.

10

29. The method according to claim 28, wherein the testosterone ester is testosterone undecanoate.

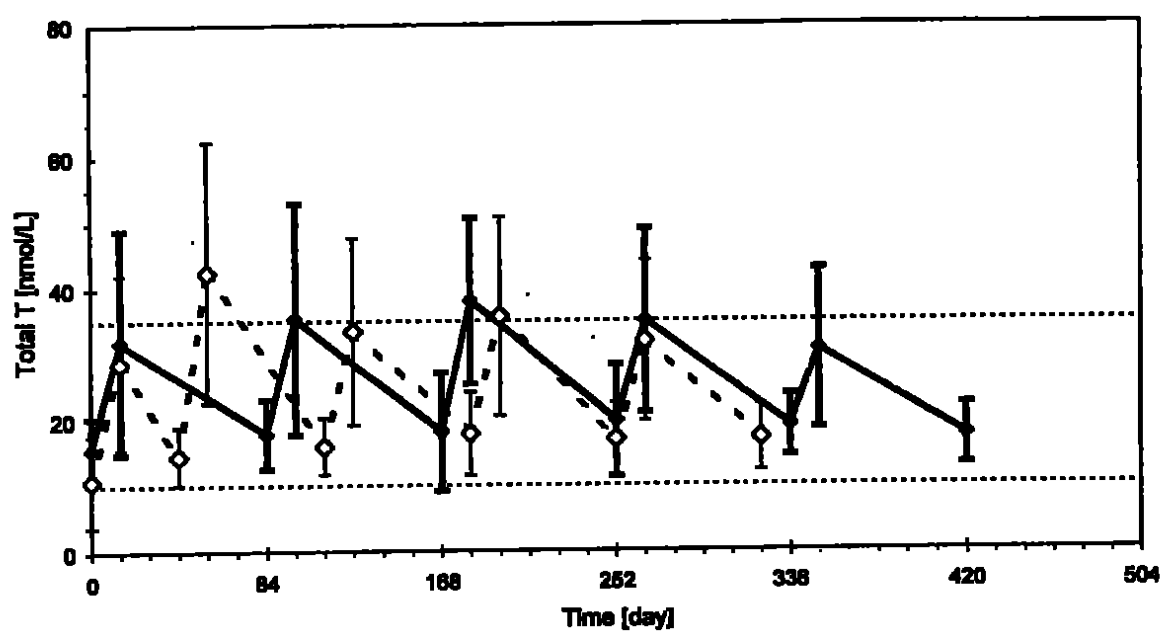


Fig. 1

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional : 23 de septiembre de 2004 (23.09.2004)**
 (10) **Número de publicación internacional: WO 2004/080383 A2**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes: A61K**
23/00, G01N 33/533, 33/38
 (21) **Número de solicitud internacional: PCT/IB2004/000716**
 (22) **Fecha de presentación internacional: 15 de marzo de 2004 (15.03.2004)**
 (25) **Idioma de la presentación: Inglés**
 (26) **Idioma de la publicación: Inglés**
 (30) **Antecedentes de prioridad:**
PA200300399 14 de marzo de 2003 (14.03.2003) DK
 (71) **Solicitante para todos los estados designados excepto E.UU.: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Möllerstrasse 178, 13342 Berlín (DE).**
 (72) **Inventores; e**
 (75) **Inventores/Solicitantes (solo para los EE.UU.: HÜBLER, Doris [DE/DE], Ortastrasse 12, 07407 Schmiedlen (DE). FRICKE, Sabine [DE/DE]; An der Riese 1b, 07749 Jena (DE). INGWERSEN, Jan-Peter [DE/DE]; Im Amseetal 10, 13465 Berlín (DE). Kuhnitz, Wilhelm [DE/DE]; Tegeler Weg 13, 13589 Berlín (DE).**
 (74) **Agentes: SCHOUBOE, Anne; Plougmann & Vingtoft a/s, Sunkrogsgade 9, P.O. Box 831, DK-2100 Copenhagen Ø (DK)**
 (81) **Estados designados (a menos que se indique de otro modo, para cada tipo de protección nacional obtenible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**
 (84) **Estados designados (a menos que se indique de otro modo, para cada tipo de protección nacional obtenible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**

Publicado:

- **sin el informe de búsqueda internacional y a ser publicada nuevamente después de recibido dicho informe.**

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes and Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: Métodos y composiciones farmacéuticas para la obtención confiable de niveles aceptables de testosterona en suero

MÉTODOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA LA OBTENCIÓN CONFIABLE DE NIVELES ACEPTABLES DE TESTOSTERONA EN SUERO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el campo de la ciencia de las formulaciones farmacéuticas, así como el campo de las aplicaciones terapéuticas de hormonas en la terapia de reemplazo hormonal en hombres y en la anticoncepción masculina. En particular, la invención se relaciona con composiciones de ésteres de testosterona en aceite de ricino que, al inyectarse por vía intramuscular, proporcionan niveles de testosterona en suero aceptables para el uso fisiológico, en forma confiable y por un período prolongado.

ANTECEDENTES

Durante varias décadas, en el ámbito clínico se han usado preparaciones de testosterona para tratar el hipogonadismo masculino primario y secundario, con el fin de lograr niveles fisiológicos normales de testosterona y aliviar los síntomas de la deficiencia de andrógenos. Además, se han usado preparaciones de testosterona en la anticoncepción masculina, como único agente terapéutico activo para suprimir la espermatogénesis o en combinación con progestinas y otros agentes supresores de las gonadotrofinas.

El hipogonadismo masculino se caracteriza por una deficiencia en la producción de testosterona endógena, lo que resulta en niveles anormalmente bajos de testosterona en

circulación, es decir, niveles de testosterona en suero inferiores a 10 nmol/l.

El hipogonadismo masculino puede clasificarse de acuerdo con causas primarias y secundarias: hipogonadismo primario o hipergonadotrófico, congénito o adquirido, que puede derivar de deficiencias testiculares debidas a criptorquidismo, torsión testicular bilateral, orquitis, orquidectomía, síndrome de Klinefelter, quimioterapia o daño tóxico causado por alcohol o metales pesados. El hipergonadismo secundario o hipogonadotrófico, congénito o adquirido, es causado por deficiencias idiopáticas de hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) o por lesiones en la vía de la pituitaria-hipotálamo causadas por tumores, traumatismos o radiación. En la mayor parte de los casos, el hipogonadismo se relaciona con un defecto primario de los testículos.

El cuadro clínico de los hombres adultos hipogonadales varía debido al hecho de que la deficiencia de testosterona puede estar acompañada por síntomas de diversa severidad, incluyendo disfunción sexual, masa muscular y fuerza muscular reducida, humor deprimido y osteoporosis.

Las terapias convencionales actuales están dirigidas a la restauración de niveles fisiológicos apropiados de testosterona en suero, lo que representa concentraciones de entre aproximadamente 12 nmol y aproximadamente 36 nmol. La inyección intramuscular de ésteres de testosterona, tales

como enantato de testosterona o cipionato de testosterona, administrados cada dos o tres semanas, aún representa la terapia de reemplazo de testosterona convencional en la mayoría de los países del mundo. Aparte de la inconveniencia causada por las visitas frecuentes al médico, los pacientes sufren variaciones en su bienestar debido a las fluctuaciones a corto plazo de sus niveles de testosterona en suero, las cuales son el resultado del perfil farmacocinético posterior a la inyección intramuscular de, por ejemplo, enantato de testosterona.

Recientemente, el uso de ésteres de testosterona con cadenas alifáticas mayor longitud y/o mayor hidrofobicidad, tales como el undecanoato de testosterona, ha ganado interés en términos de la prolongación del intervalo entre inyecciones, lo que puede resultar ventajoso desde el punto de vista de los pacientes.

Por ejemplo, Zhang, G. et al., 1998, describen la inyección de composiciones que comprenden 250 mg de undecanoato de testosterona en 2 ml de aceite de semillas de té, de modo de administrar una dosis de 500 mg o 1000 mg de undecanoato de testosterona (Zhang G. et al., *A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men. J. Andrology*, vol. 19, N° 6, 1998). Zhang et al., 1999; se relaciona con undecanoato de testosterona inyectable como anticonceptivo masculino potencial (Zhang et al., *J. clin.*

Endocrin. & metabolism, 1999, vol. 84, n° 10, p. 3642-3646).

Además, en Behre et al., 1999, se describen preparaciones de undecanoato de testosterona para terapia de reemplazo de testosterona, tales como 125 mg/ml de undecanoato de testosterona en aceite de semillas de té y 250 mg/ml de undecanoato de testosterona en aceite de ricino (Behre et al., *Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. European J. endocrin.*, 1999, 140, p. 414-419).

Se ha sugerido el uso de inyecciones intramusculares mensuales de 250 mg de undecanoato de testosterona y 200 mg de MPA en la anticoncepción masculina (Chen Zhao-dian et al., *clinical study of testosterone undecanoate compound on male contraception. J. Clin. Androl.*, 1986, vol. 1, artículo 1, resumen).

Wang Lie-zhen et al. describen una terapia de reemplazo de testosterona usando un régimen de inyecciones intramusculares mensuales de 250 mg de undecanoato de testosterona (Wang Lie-zhen et al. *The therapeutic effect of domestically produced testosterone undecanoate in Klinefelter syndrome. New Drugs Market* 8: 28-32, 1991).

WO 95/12383 (solicitud china) se relaciona con composiciones de undecanoato de testosterona en aceites vegetales, opcionalmente en combinación con benzoato de bencilo. Las composiciones se inyectan en forma mensual cuando se emplean

para anticoncepción masculina y terapia de sustitución.

La Patente de los EEUU N° 4212863 es una patente que se relaciona con una formulación lipídica de esteroides para administración oral o parenteral con varios vehículos oleosos, que incluye opcionalmente benzoato de bencilo, de la que se establece que reduce la viscosidad del vehículo lipídico y/o potencia la solubilidad.

Eckardstein y Niesclag, 2002, describen el tratamiento de hombres hipogonadales con undecanoato de testosterona, donde pueden lograrse niveles de testosterona de relevancia fisiológica por un período de tiempo extendido, luego de inyectar inicialmente undecanoato de testosterona en cuatro ocasiones, con intervalos de 6 semanas, a lo que siguen inyecciones subsiguientes con intervalos más prolongados (*Eckardstein y Niesclag, treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks, J. Andrology, vol. 23, n° 3, 2002*).

Sin embargo, es bien conocido que aún deben mejorarse las terapias con ésteres de testosterona, tales como undecanoato de testosterona, en términos de la obtención de concentraciones confiables de testosterona en suero, en el rango de uso fisiológico, por un período de tiempo prolongado. Existe la necesidad de proporcionar un régimen convencional confiable, aceptable para la gran población de hombres que lo necesitan, preferiblemente un régimen en el que no se ne-

cesite el control ocasional de los niveles de testosterona en suero, y un régimen donde se obtengan condiciones de estado estable en un período de tiempo más breve.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con composiciones inyectables que comprenden ésteres de testosterona de acción prolongada para usar en terapia de reemplazo de testosterona. Al inyectar las composiciones, se obtienen niveles fisiológicos normales de testosterona en suero en un período de tiempo breve. Además, se mantienen los niveles fisiológicos normales de testosterona en suero por un período de tiempo extenso, sin que existan fluctuaciones en el rango hipogonadal. Las composiciones son químicamente estables respecto del éster de testosterona, así como físicamente estables respecto del vehículo, por un período de tiempo prolongado.

Entonces, en un primer aspecto, la presente invención se relaciona con una composición dirigida a una administración parenteral, tal como una inyección intramuscular, donde la composición comprende un éster de testosterona seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanos lineales y ramificados, preferiblemente undecanoato de testosterona; y un vehículo, que comprende aceite de ricino y un cosolvente.

Además, en un segundo aspecto, la invención se relacio-

na con un método para tratar enfermedades y síntomas asociados con niveles deficientes de testosterona endógena en el hombre. Por ejemplo, se proporcionan métodos para tratar hipogonadismo primario y secundario; enfermedades de la hipófisis; síntomas de disfunción de sexual; síntomas de masa muscular y fuerza muscular reducida; síntomas de humor deprimido; y síntomas de osteoporosis. El método comprende administrar por inyección un éster de testosterona, seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanos lineales y ramificados, tal como undecanoato de testosterona, de acuerdo con un esquema particular que comprende:

- i) una fase inicial de entre 2 y 4 inyecciones de una dosis de dicho éster de testosterona, con un intervalo de entre 4 y 10 semanas entre cada administración, donde cada dosis contiene una cantidad terapéutica equivalente a una dosis de undecanoato de testosterona de entre 500 mg y 2000 mg; seguida por
- ii) una fase de mantenimiento que comprende inyecciones subsiguientes de una dosis de dicho éster de testosterona, con un intervalo de al menos 9 semanas entre cada administración subsiguiente, donde cada dosis contiene una cantidad terapéutica equivalente a una dosis de undecanoato de testosterona de entre 500 mg y 2000 mg.

Otros aspectos se relacionan con el uso de las composiciones mencionadas previamente en la anticoncepción masculina.

na.

Aún otros aspectos se relacionan con el uso de un éster de testosterona, seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanos lineales y ramificados, para la preparación de medicamentos que se administran por vía parenteral, tal como por inyección intramuscular, y que comprenden además un vehículo que comprende aceite de ricino y un co-solvente. Los medicamentos en cuestión se dirigen primariamente al tratamiento del hipogonadismo primario y secundario en el hombre, y al tratamiento de enfermedades y síntomas asociados con niveles deficientes de testosterona en hombres que están siendo sometidos a terapias con progestinas u otros agentes supresores de gonadotrofinas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los presentes inventores proporcionan, en la presente documentación, métodos convencionales que resultan en perfiles farmacocinéticos superiores de testosterona in vivo. Se obtienen rápidamente niveles fisiológicos normales de testosterona en suero después de iniciar la terapia con las preparaciones de testosterona de la invención, y se mantienen niveles confiables de testosterona en suero, dentro del rango fisiológico normal, por un período de tiempo extendido. Ventajosamente, los métodos convencionales descriptos en la presente documentación permiten prolongar significativamente los intervalos entre las inyecciones, y no necesitan

controlarse los niveles de testosterona en suero.

De acuerdo con la invención, el método convencional incluye la combinación de la formulación apropiada de una composición, que comprende ésteres de testosterona de degradación lenta, tales como undecanoato de testosterona, y esquemas de inyección apropiados de dosis bien definidas de dichos ésteres de testosterona.

Sin apoyar una teoría particular, existe una cantidad de parámetros que influyen sobre el perfil farmacocinético de un éster de testosterona que se inyecta por vía intramuscular, en particular con el objeto de lograr un efecto de depósito. En general, puede lograrse un efecto de depósito seleccionando un éster de testosterona que se degrade lentamente para dar testosterona libre una vez que entre en la circulación sanguínea. Sin embargo, la velocidad de difusión del éster de testosterona desde el sitio de inserción hacia el sistema circulatorio sanguíneo es un factor adicional que contribuye al efecto de depósito. La velocidad de difusión puede depender de la dosis y el volumen inyectado, ya que se cree que el gradiente de concentración de éster de testosterona en el sitio de administración afecta la velocidad de difusión. Además, el tipo de vehículo usado para la administración de ésteres de testosterona puede afectar la velocidad de difusión de los ésteres de testosterona, desde el vehículo hacia los tejidos circundantes, y también la veloci-

dad de absorción hacia la circulación sanguínea. Por consiguiente, debería considerarse el coeficiente de partición (coeficiente de partición de n-octanol-agua) del éster de testosterona en el vehículo, así como la viscosidad del vehículo, para adaptar un efecto de depósito después de la inyección intramuscular de ésteres de testosterona.

Más aún, por razones de seguridad y facilidad de manipulación, el éster de testosterona debería ser disuelto apropiadamente en un vehículo. Comúnmente, es imposible predecir qué clase de vehículos podrán disolver el éster de testosterona y proporcionar el efecto de depósito deseado. Por lo tanto, pueden necesitarse mezclas de varios solventes, aunque no resulten deseables desde el punto de vista de la fabricación.

Los presentes inventores han reconocido que puede obtenerse un efecto de depósito efectivo in vivo de ésteres de testosterona, tales como undecanoato de testosterona, cuando se inyectan los ésteres de testosterona por vía intramuscular en un vehículo que comprende aceite de ricino y un co-solvente apropiado. El co-solvente puede reducir la viscosidad del aceite de ricino y, de este modo, solucionar el problema que presenta dicha viscosidad elevada del aceite de ricino en las inyecciones. Por otro lado, el co-solvente puede incrementar la velocidad de difusión del éster de testosterona, lo que puede resultar en un menor efecto de depó-

sito después de la inyección intramuscular.

Como puede comprenderse, un primer aspecto de la invención se relaciona con una composición que comprende un éster de testosterona seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanosatos lineales y ramificados; y un vehículo que comprende aceite de ricino y un solvente.

La composición puede estar formulada para administración parenteral, preferiblemente para inyección intramuscular.

El término "C9 a C16 alcanosatos lineales y ramificados" representa ésteres alifáticos con longitudes de cadena de entre 9 y 16 átomos de carbono. Es decir, los ésteres alifáticos están compuestos por entre 9 y 16 átomos de carbono. Por consiguiente, en realizaciones de la invención, el éster de testosterona se selecciona entre ésteres donde el grupo éster es un noncanoato, un decanoato, un undecanoato, un dodecanoato, un tridecanoato, un tetradecanoato, un pentadecanoato y/o un hexadecanoato. Preferiblemente, el grupo éster puede estar localizado en la posición 17 β de la molécula de testosterona. En una realización de interés, el éster de testosterona es undecanoato de testosterona, un éster de testosterona con una cadena alifática lateral en la posición 17 β . El nombre químico es undecanoato de 17 β -hidroxiandrost-4-en-3-ona.

El término "aceite de castor" comprende un aceite de ricino refinado para uso parenteral, por ejemplo, como se describe en DAB, donde se proporciona el aceite de ricino bajo una forma sin antioxidantes y obtenida con el primer prensado de *Ricinus communis*, sin el uso de procesos de extracción. También debería comprenderse que el aceite de ricino no está hidrogenado, al menos no está hidrogenado en parte. En algunas realizaciones, una pequeña parte de los enlaces dobles pueden estar hidrogenados, por ejemplo, menos de 20% p/p de los enlaces dobles pueden estar hidrogenados. Preferiblemente, menos de 10% p/p de los enlaces dobles pueden estar hidrogenados, más preferiblemente menos de 5% p/p, aún más preferiblemente menos de 2% p/p, más preferiblemente menos de 1% p/p de los enlaces dobles están hidrogenados. El aceite de ricino es líquido a temperatura ambiente.

Como se lo estableció, el co-solvente del vehículo es, al menos en parte, un elemento esencial de las composiciones de la invención. Dichos co-solventes pueden definirse, en general, por su capacidad de reducir la viscosidad del aceite de castor, determinada en un viscómetro Höppler.

La inyección de vehículos de gran viscosidad, tales como el aceite de castor, está asociada con las limitaciones técnicas en el tamaño de la cánula, debido a la resistencia del vehículo cuando atraviesa la cánula. Se recomienda comúnmente el mantenimiento de la viscosidad de una solución

para inyección debajo de los 100 mPas. En determinados casos, la viscosidad final del producto reconstituido puede ser, por ejemplo, menor que 100 mPas, tal como 90 mPas, 80 mPas o 70 mPas a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la viscosidad del vehículo es menor que 60 mPas, 50 mPas, 40 mPas o 30 mPas a temperatura ambiente.

Por consiguiente, las realizaciones apropiadas de la invención se relacionan con aquellas donde el co-solvente se selecciona entre aquellos que, cuando se mezclan con aceite de ricino en una relación solvente: co-solvente de entre 1:0,2 y 1:3, provocan una caída en la viscosidad desde 950-1100 mPas hasta 20 mPas a temperatura ambiente. Preferiblemente, el co-solvente se selecciona entre aquellos cuya viscosidad desciende desde 950-1100 mPas hasta aproximadamente 80-100 mPas cuando se mezcla el co-solvente con aceite de castor, en una relación de volumen de aceite: co-solvente de entre aproximadamente 1:1 y 1:3. La viscosidad del vehículo puede determinarse con un viscómetro tipo Höppler. El viscómetro tipo Höppler consiste en un tubo de vidrio inclinado dentro del cual hay una esfera con una densidad, una masa y un diámetro conocido, que se desliza a través del líquido cuya viscosidad se desea determinar, donde se mide el tiempo de caída de la esfera. Se determina la viscosidad a una temperatura fija, comúnmente a temperatura ambiente, tal como 20°C o 25°C. Se repiten las mediciones hasta que los valores

son constantes.

El co-solvente puede caracterizarse por su capacidad de reducir la viscosidad de un vehículo, tal como aceite de castor, de una forma dependiente de la relación con el solvente.

En una realización de interés de la invención, la viscosidad de una mezcla de aceite de ricino y un co-solvente, en una relación de volumen de entre 1:0,1 y 1:1,7, se reduce desde 60% hasta 5% respecto de aquella del aceite de castor.

En una realización apropiada de la invención, la viscosidad de una mezcla de aceite de ricino y un co-solvente, en una relación de 1:0,02 en volumen, se reduce en aproximadamente 10%, respecto de la viscosidad del aceite de castor. En otras realizaciones, cuando la relación entre el aceite y el co-solvente es de 1:0,04 en volumen, la viscosidad se reduce en 20% respecto de la viscosidad del aceite de castor, cuando la relación es de 1:0,08 en volumen, la viscosidad se reduce en 25%, cuando la relación es de 1:0,1 en volumen, la viscosidad se reduce en 40%, cuando la relación es de 1:0,2 en volumen, la viscosidad se reduce en 50%, cuando la relación es de 1:0,35 en volumen, la viscosidad se reduce en 75%, cuando la relación es de 1:0,5 en volumen, la viscosidad se reduce en 80%, cuando la relación es de 1:1 en volumen, la viscosidad se reduce en 90%, o cuando la relación es de 1:1,6 en volumen, la viscosidad se reduce en 95%.

En otras realizaciones de interés, la viscosidad de la composición es menor que 100 mPas. Además, en algunas realizaciones, la viscosidad del vehículo, tal como la mezcla de aceite de ricino y un co-solvente, tal como benzoato de bencilo, es menor que 90 mPas, la viscosidad del vehículo es de aproximadamente 60-100 mPas, tal como entre 70 y 100 mPas, tal como 80-90 mPas a temperatura ambiente (20°C a 25°C).

Como se mencionó previamente, la viscosidad del vehículo inyectado puede influir sobre el perfil farmacocinético de una sustancia inyectada. Por consiguiente, con el fin de obtener un producto final con una viscosidad apropiada, el aceite de ricino y el co-solvente se hallan en una relación de volumen de entre 1:0,2 y 1:3, tal como entre 1:0,5 y 1:3, tal como entre 1:0,75 y 1:2,5, tal como entre 1:1 y 1:2.

En realizaciones de la invención de interés particular, el co-solvente es benzoato de bencilo. En principio, pueden aplicarse otros tipos de co-solventes para usar en combinación con aceite de castor, tales como, por ejemplo, etanol o alcohol bencílico. Los co-solventes de interés de la presente invención son aquellos que pueden disolver los ésteres de testosterona y son miscibles con aceite de castor. Son de interés de especial los co-solventes apropiados para disolver aproximadamente 100-500 mg, tal como 250 mg, de undecanoato de testosterona en 1 ml de co-solvente, en 50 minutos a 40°C o en 20 minutos a 60°C.

La solubilidad de los ésteres de testosterona puede alterarse al agregar un co-solvente al vehículo de aceite de castor. Probablemente pueda mejorarse la solubilidad. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el éster de testosterona se disuelve por completo en la composición, y, en otras realizaciones, el éster de testosterona se dispersa parcialmente en la composición. Preferiblemente, los ésteres de testosterona se disuelven por completo en el vehículo. Es decir, no se detectan partículas de testosterona por análisis por difracción de rayos X.

La presente invención provee composiciones donde el co-solvente está presente en el vehículo a concentraciones que varían entre 10 y 90% en volumen. Preferiblemente, la concentración del co-solvente en el vehículo varía entre 15 y 85% en volumen, más preferiblemente entre 20 y 80% en volumen, tal como entre 45 y 85% en volumen, o entre 55 y 85% en volumen.

En otras palabras, el vehículo comprende el aceite de ricino en una concentración de volumen que varía entre 20 y 85% en volumen. Preferiblemente, la concentración de aceite de ricino en el vehículo varía entre 25 y 60% en volumen, tal como entre 25 y 55% en volumen. En realizaciones preferidas de la invención, la concentración de aceite de ricino en el vehículo varía entre 25 y 50% en volumen, tal como entre 25 y 45% en volumen, o entre 25 y 40% en volumen.

Debería comprenderse que, intencionalmente, la composición no debería comprender otro aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de semilla de té. Es decir, el aceite de ricino es el único aceite vegetal presente en la composición, o el aceite de ricino da cuenta de al menos 50% en volumen del contenido total de aceites vegetales en el vehículo, tal como al menos 60%, 70%, 80% o 90% en volumen.

Se considera en general que la concentración necesaria de co-solvente depende de una cantidad de factores, tales como i) la cantidad de éster de testosterona en el vehículo de inyección, ii) la reducción requerida de la viscosidad y iii) las propiedades de liberación del vehículo de inyección respecto del éster de testosterona en el sitio de inyección (velocidad de difusión). En realizaciones de interés de la invención, el co-solvente da cuenta de al menos 10% en volumen del vehículo, preferiblemente al menos 15% en volumen, más preferiblemente al menos 25% en volumen, más preferiblemente al menos 40% en volumen, tal como al menos 50% en volumen. Destacablemente, el co-solvente está en una cantidad que varía entre aproximadamente 40 y 80% en volumen de vehículo, tal como entre aproximadamente 50 y 70% en volumen, más preferiblemente el co-solvente está en una cantidad que varía entre aproximadamente 55 y 65% en volumen de vehículo.

En algunas realizaciones de la invención, debería limitarse la concentración de co-solvente en el vehículo con el

fin de limitar la velocidad de difusión de los ésteres de testosterona, por ejemplo, en el sitio de inyección. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la concentración de co-solvente en el vehículo debería ser menor que 90% en volumen, preferiblemente menor que 85% en volumen, más preferiblemente menor que 80% en volumen, tal como menor que 75% en volumen. .

Se sabe que el volumen que puede administrarse por vía intramuscular afecta la velocidad de liberación del principio activo desde un vehículo. Se considera en general que un volumen de inyección de 5 ml es el volumen máximo que puede administrarse en una inyección intramuscular individual en un sitio de inyección. Cuando se necesitan volúmenes de inyección intramuscular mayores que 5 ml, debe dividirse el volumen de inyección en dos o más inyecciones separadas a dos sitios de inyección diferentes. Sin embargo, en general no se prefieren las inyecciones múltiples para administrar una dosis debido a la falta de conveniencia para los pacientes.

En forma ventajosa, la inyección de una única dosis en un único sitio de inyección ofrece la posibilidad de controlar la velocidad de liberación de un principio activo, en comparación con inyecciones múltiples de dosis divididas individuales. La presente invención se relaciona con esquemas de inyección donde se divide una única dosis de un éster de testosterona en no más de dos inyecciones separadas en uno o

más sitios de inyección. Más preferiblemente, se inyecta una única dosis de un éster de testosterona como una única inyección en un sitio de inyección. Entonces, en realizaciones de particular interés de la invención, se administra la dosis de los ésteres de testosterona en una única inyección, donde el volumen inyectado es de entre 1 y 5 ml, preferiblemente se emplea un volumen de entre 1 y 4 ml, tal como entre 1,5 y 4 ml. Los volúmenes de inyección de la invención apropiados para asegurar volúmenes de liberación reproducibles y una liberación uniforme de los ésteres de testosterona son menores que 5 ml, tales como aproximadamente 5 ml, aproximadamente 4 ml, aproximadamente 3 ml, aproximadamente 2 ml y aproximadamente 1 ml.

Con el fin de permitir el uso de inyecciones únicas y reducir los volúmenes de inyección, la concentración de los ésteres de testosterona en las composiciones debe ser relativamente elevada. Por consiguiente, el éster de testosterona, tal como undecanoato de testosterona, se halla en una concentración de entre 100 mg y 1000 mg por ml de vehículo. En realizaciones de particular interés, el éster de testosterona, tal como undecanoato de testosterona, se halla en una concentración de entre 130 y 750 mg por ml de vehículo, más preferiblemente entre 150 y 500 mg por ml, más preferiblemente entre 175 y 400 mg por ml, tal como aproximadamente 250 mg/ml de vehículo.

La composición puede formularse apropiadamente como una forma de dosis unitaria, diseñada para inyectarse en una única dosis. En dichas realizaciones, el éster de testosterona, tal como undecanoato de testosterona, se halla en una dosis de entre 500 y 4000 mg, preferiblemente entre 500 mg y 3000 mg, más preferiblemente entre 750 mg y 2000 mg, más preferiblemente entre 750 mg y 1500 mg, tal como 1000 mg.

Se contempla además que las composiciones de la invención comprendan además un agente activo en el uso terapéutico, tal como una progestina y/u otro agente supresor de gonadotrofinas distinto de un éster de testosterona.

Como se lo usa en la presente documentación, el término "progestina" comprende todos los compuestos con actividad progestínica, tales como ciproterona, drospirenona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, norgestimato, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona y progesterona.

Las composiciones de la invención son químicamente estables respecto de los ésteres de testosterona. Es decir, no pueden detectarse productos de degradación después de un almacenamiento a largo plazo (tal como después de 7 semanas o 17 semanas, o aún más) a condiciones de las que se sabe que normalmente aceleran el proceso de degradación, tales como variaciones de la temperatura, temperaturas altas y bajas, y

diversas humedades relativas. Por ejemplo, hay menos de 1% en peso de productos de degradación de los ésteres de testosterona después de almacenar la composición por al menos 7 semanas, tal como por 16 ó 17 semanas, por 6 meses, o por 9 ó 12 meses a 40°C y 25% de RH a la oscuridad. Preferiblemente, hay menos de 0,5% p/p, tal como menos de 0,2% p/p, de productos de degradación de ésteres de testosterona, después de un almacenamiento a las condiciones mencionadas previamente.

Más aún, el vehículo que comprende aceite de ricino y benzoato de bencilo también es muy estable, debido a que no se observa sublimación de la solución al almacenar la composición por un período de tiempo prolongado a diversas temperaturas.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

Un primer paso en la preparación de una composición de la invención es disolver el éster de testosterona en el co-solvente. Luego se combina la solución de undecanoato de testosterona/co-solvente con aceite de castor. Después puede filtrarse la solución final a través de un tamiz de 0,2 μ m, puede colocársela opcionalmente, por ejemplo, en botellas de vidrio ámbar, antes de esterilizarla finalmente a 180°C por 3 horas.

Se propone que el vehículo donde se disuelve el éster de testosterona puede comprender además uno o más excipientes, tales como preservadores, agentes estabilizadores, otros co-solventes y antioxidantes. Los vehículos apropiados son estériles, libres de pirógeno y libres de partículas.

Como se estableció previamente, los presentes inventores han proporcionado una formulación de ésteres de testosterona que presenta perfiles farmacocinéticos superiores de testosterona en sangre al

- seleccionar un vehículo de inyección apropiado para los ésteres de testosterona, de modo de asegurar una difusión lenta de los ésteres de testosterona desde el sitio de inyección, y una desintegración lenta del éster de testosterona para dar testosterona libre en sangre, y
- seleccionar un esquema de administración simple y confiable de dichas composiciones para tratar enfermedades y síntomas relacionados con niveles deficientes de testosterona endógena en el hombre.

Por consiguiente, otro aspecto de la invención se relaciona con un método para tratar enfermedades y síntomas asociados con niveles deficientes de testosterona endógena en un sujeto masculino, tal como un mamífero macho, tal como un hombre, que comprende administrar por inyección un éster de testosterona seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanosatos lineales y ramificados, donde el mé-

todo comprende además:

- i) una fase inicial de entre 2 y 4 inyecciones de una dosis de dicho éster de testosterona, con un intervalo de entre 4 y 10 semanas entre cada inyección, donde cada dosis contiene una cantidad terapéutica equivalente a una dosis de undecanoato de testosterona de entre 500 mg y 2000 mg; seguida por
- ii) una fase de mantenimiento que comprende inyecciones subsiguientes de una dosis de dicho éster de testosterona, con un intervalo de al menos 9 semanas entre cada inyección subsiguiente, donde cada dosis contiene una cantidad terapéutica equivalente a una dosis de undecanoato de testosterona de entre 500 mg y 2000 mg.

La frase "equivalente desde el punto de vista terapéutico" se refiere a la dosis de cualquier éster de testosterona de la invención en términos de la dosis relevante de undecanoato de testosterona. Por ejemplo, si se ha demostrado que la dosis relevante desde el punto de vista terapéutico de undecanoato de testosterona para recuperar niveles de testosterona en sangre en el rango de 12-35 nmol es de aproximadamente 1000 mg, la dosis de cualquier éster de testosterona de la invención es la dosis que permite obtener el mismo efecto que el undecanoato de testosterona.

El término "administración por inyección" abarca cualquier forma de inyección en un músculo o inyección subcutánea.

nea. La forma preferida de inyección es por inyección intramuscular.

Preferiblemente, la fase inicial comprende 2 ó 3 inyecciones de una dosis de dicho éster de testosterona, tal como undecanoato de testosterona, con un intervalo de entre 4 y 10 semanas entre cada inyección. En una realización de mayor interés, la fase inicial incluye 2 inyecciones de una dosis de dicho éster de testosterona, con un intervalo de entre 4 y 10 semanas entre cada inyección. En realización de interés, el intervalo entre las inyecciones es de 6 semanas.

En otros aspectos, la invención se relaciona con el uso de un éster de testosterona, seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanosatos lineales y ramificados, para la preparación de un medicamento para tratar hipogonadismo primario y secundario en un sujeto masculino, donde dicho medicamento toma una forma diseñada para una administración por inyección, y comprende además un vehículo que comprende aceite de ricino y un co-solvente.

En la presente documentación, los presentes inventores proporcionan evidencia de que, al incorporar un primer intervalo de inyección de 6 semanas (inyección de una primera dosis, seguida por una segunda dosis 6 semanas después), se acortará el tiempo hasta alcanzar condiciones de estado estable. Por consiguiente, la fase de mantenimiento puede comenzar después de 6 semanas de terapia. Como se detalla adi-

cionalmente en la presente documentación, puede realizarse la inyección subsiguiente de undecanoato de testosterona en intervalos entre inyecciones de 10 ó 12 semanas, de modo de permitir que los niveles de testosterona en suero permanezcan dentro del rango normal de entre 10 y 35 nmol/l, a lo largo del período completo entre inyecciones. Por consiguiente, se ha hallado un esquema de inyección que resulta en niveles confiables de testosterona en suero que varían entre 10-35 nmol/l.

El perfil farmacocinético de la composición de la invención permite emplear períodos extendidos entre inyecciones, cuando se obtienen condiciones de estado estable en primer lugar. Por consiguiente, en realizaciones preferidas de la invención, la fase de mantenimiento comprende inyecciones sucesivas que se realizan con un intervalo de 10 semanas entre inyecciones subsiguientes, preferiblemente con un intervalo de 11 semanas, tal como intervalos de 12, 13, 14, 15 y 16 semanas, entre inyecciones subsiguientes de las composiciones de la invención.

La dosis efectiva de éster de testosterona a inyectar también puede modificar el efecto de depósito de las composiciones de la invención. Por consiguiente, en realizaciones apropiadas de la invención, la dosis inyectada de dicho éster de testosterona es una cantidad terapéutica equivalente a una dosis única de undecanoato de testosterona de entre

750 y 1500 mg. Preferiblemente, se inyectan 1000 mg de undecanoato de testosterona en una única dosis, o cualquier dosis terapéutica equivalente de otro undecanoato de testosterona de la invención.

Como puede comprenderse, las dosis individuales mencionadas previamente, tales como las dosis inyectadas en la fase inicial y las dosis inyectadas en la fase de mantenimiento, pueden ser similares o diferentes. Por lo tanto, en algunas realizaciones de la invención, las dosis usadas en la fase inicial comprenden la misma cantidad de éster de testosterona. En otras realizaciones, las dosis usadas en la fase inicial difieren entre sí. De forma similar, en algunas realizaciones, las dosis inyectadas durante la fase de mantenimiento son similares a lo largo del período o pueden variar. Obviamente, las dosis aplicadas en la fase inicial pueden diferir de aquellas usadas en la fase de mantenimiento. Sin embargo, preferiblemente las dosis de los ésteres de testosterona inyectados en la fase inicial y la fase de mantenimiento comprenden la misma cantidad de éster de testosterona.

Como se mencionó previamente, la invención se relaciona con un método para tratar enfermedades y síntomas asociados con niveles deficientes de testosterona endógena en un sujeto masculino, tal como un mamífero macho, tal como el hombre. Como se los usa en la presente documentación, los nive-

les deficientes de testosterona en un hombre, tal como un hombre hipogonadal, comprenden niveles de testosterona en suero menores que 10 ó 9 nmol/l.

En una realización de la invención, los niveles deficientes de testosterona endógena pueden ser causados por una terapia con progestinas o agentes supresores de gonadotrofinas. Por consiguiente, los métodos para tratar niveles deficientes de testosterona endógena en un sujeto masculino pueden comprender métodos de anticoncepción masculina. Por consiguiente, en algunas realizaciones de la invención, se proporcionan métodos de tratamiento y usos dirigidos a la anticoncepción masculina, donde se incluye opcionalmente una progestina u otro agente supresor de gonadotrofinas en el tratamiento.

Por consiguiente, aún en otros aspectos, la invención se relaciona con el uso de un éster de testosterona, seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanos lineales y ramificados, para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades y síntomas asociados con niveles deficientes de testosterona en un sujeto masculino, en una terapia con una progestina o con otro agente supresor de gonadotrofinas, donde dicho medicamento toma una forma diseñada para inyectarse, tal como una forma para inyección intramuscular, y el éster de testosterona, tal como undecanoato de testosterona, está en un vehículo que comprende

aceite de ricino y un co-solvente.

En general, la invención se relaciona entonces con el uso de una composición, como se define en la presente documentación, para la anticoncepción masculina o para tratar enfermedades y síntomas asociados con niveles deficientes de testosterona endógena en un sujeto masculino.

En términos generales, las enfermedades y los síntomas de niveles deficientes de testosterona endógena en un sujeto pueden implicar disfunción sexual, masa muscular y fuerza muscular reducida, humor deprimido y/u osteoporosis.

Las enfermedades de interés se relacionan, en general, con hipogonadismo primario y secundario, y con enfermedades de la hipófisis. Por consiguiente, las realizaciones de la invención incluyen el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en hipogonadismo primario y secundario, y enfermedades de la hipófisis. El hipogonadismo primario puede derivar de deficiencias testiculares seleccionadas del grupo que consiste en criptorquidismo, torsión testicular bilateral, orquitis, orquidectomía, síndrome de Klinefelter, quimioterapia y daño tóxico debido a alcohol o metales pesados, y el hipogonadismo secundario puede derivar de deficiencias idiopáticas de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o lesiones en la vía de la pituitaria-hipotálamo causadas por tumores, traumatismos o radiación.

Por consiguiente, en algunas realizaciones de la inven-

ción, el tratamiento y los usos de la invención están dirigidos a un hombre hipogonadal, un hombre con enfermedades de la hipófisis y/o un hombre en terapia con agentes supresores de gonadotrofinas o progestinas.

Además, como se ha establecido, la dosis única de un éster de testosterona necesaria debe permitir obtener niveles confiables de testosterona en suero. Por consiguiente, en algunas realizaciones, dicho uso de un éster de testosterona para la preparación de un medicamento comprende a dicho éster de testosterona en una dosificación unitaria equivalente a una dosis terapéutica de undecanoato de testosterona, o dicho éster de testosterona está en una dosificación que corresponde a una dosis de 6 semanas de entre 500 mg y 2000 mg de undecanoato de testosterona. En algunas realizaciones, la dosis corresponde a una dosis de 9 semanas de entre 500 mg y 2000 mg de undecanoato de testosterona, una dosis de 10 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 11 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 12 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 13 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 14 semanas de entre 500 y 2000 mg, una dosis de 15 semanas de entre 500 y 2000 mg, y una dosis de 16 semanas de entre 500 mg y 2000 mg. Preferiblemente, dichas dosis de 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16 semanas de un éster de testosterona son equivalentes, desde el punto de vista terapéutico, a una dosis de undecanoato de

testosterona de entre 750 mg y 1500 mg, preferiblemente 1000 mg.

Como puede comprenderse adicionalmente, el método de tratamiento y los usos que se describen en la presente documentación incluyen realizaciones donde el éster de testosterona, tal como undecanoato de testosterona, se proporciona en una composición como se define en la presente documentación.

FIGURAS

Figura 1. Niveles totales de testosterona en suero después de una inyección de undecanoato de testosterona.

La figura muestra los niveles de testosterona (cantidades totales) después de inyectar una formulación de undecanoato de testosterona en un vehículo que contiene 4 ml de una mezcla de aceite de ricino y benzoato de bencilo, con una relación de 1:1,7 en volumen. Véase el programa de inyección en el Ejemplo 3. Las líneas punteadas muestran la fase inicial de dos inyecciones de 1000 mg de TU con un intervalo de 6 semanas, seguidas por 3 inyecciones de TU con un intervalo de 10 semanas entre inyecciones. Las líneas continuas muestran la inyección continua de 1000 mg de TU con un intervalo de 12 semanas entre inyecciones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Las composiciones de acuerdo con la presente invención

están formuladas para inyección intramuscular y se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

En general, las composiciones se preparan incorporando una cantidad efectiva para el uso terapéutico de cualquier éster de testosterona de la invención, tal como undecanoato de testosterona, en un vehículo apropiado que comprende aceite de ricino y un co-solvente, tal como benzoato de bencilo. Pueden agregarse otros excipientes. Finalmente, se someten las composiciones a un proceso de esterilización. El vehículo que disuelve la sustancia activa puede comprender excipientes, tales como preservadores, agentes estabilizadores, co-solventes y antioxidantes. Los vehículos apropiados son estériles, libres de pirógeno y libres de partículas.

Las composiciones pueden presentarse en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes para dosis múltiples.

La preparación de las composiciones de acuerdo con una realización de la invención puede comprender los siguientes pasos:

- i) Pre-esterilización de los excipientes y los ésteres de testosterona.
- ii) Preparación de una solución de los ésteres de testosterona
- iii) Adición de uno o más excipientes a la solución de éste-

res de testosterona

- iv) Filtración de la composición
- v) Preparación/relleno de los recipientes de dosis individuales o múltiples
- vi) Esterilización.

En un ejemplo específico de la invención, se disuelve el undecanoato de testosterona en benzoato de bencilo, luego se combina la solución de undecanoato de testosterona/co-solvente con el aceite de castor, que luego se filtra a través de un tamiz de 0,2 μm , se lo coloca en botellas de vidrio ámbar, y finalmente se esteriliza a 180°C por 3 horas.

Ejemplo 2

Se investigó la eficiencia terapéutica y la seguridad del undecanoato de testosterona, a razón de 1000 mg en un vehículo de 4 ml de una mezcla de aceite de ricino y benzoato de bencilo, con una relación de 1:1,7 en volumen, en hombres hipogonadales. Se inyectó la formulación (4 ml, 1000 mg de undecanoato de testosterona) por vía intramuscular a los hombres hipogonadales de acuerdo con el siguiente esquema:

- una fase inicial, que comprendía 4 inyecciones de la formulación, con intervalos de 6 semanas entre inyecciones;
- una fase de mantenimiento, que comprendía inyectar la formulación en intervalos de 10 ó 12 semanas entre inyecciones.

El presente estudio se relaciona con un estudio de una rama que examina la eficacia y la seguridad de la administración intramuscular a largo plazo de undecanoato de testosterona para el tratamiento de síntomas de hipogonadismo en hombres. Los pacientes recibieron 4 inyecciones de 1000 mg las primeras tres veces, con un intervalo entre inyecciones de 6 semanas, la 4ª inyección e inyecciones subsiguientes con intervalos de 12 semanas.

Protocolo:

Nombre del ingrediente activo:	Undecanoato de testosterona (TU)
Objetivos:	Obtener información adicional sobre la eficacia y la seguridad de la preparación de TU después de una administración a largo plazo, durante un período de más de 18 meses a intervalos prolongados (12 semanas) entre las inyecciones de 1000 mg de TU en 4 ml de solución oleosa
Metodología:	Estudio abierto, de una rama, con dosis múltiples
Cantidad total de sujetos:	Planeada: 36
Diagnos y	Hombres hipogonadales con una edad de entre

critérios principales de inclusión:	18 y 65 años, y con niveles de T (testosterona) en suero, sin tratamientos con andrógenos, menores que 5 nmol/l, que completaron en orden el estudio principal con un examen final, que no presentaron hallazgos patológicos relevantes, y que proporcionaron su consentimiento escrito para extender el tratamiento con TU después del estudio o cambiar de TE (enantato de testosterona) a TU
Producto de prueba:	Undecanoato de testosterona (TU)
Dosis:	<u>En pacientes con TU:</u> 8 x 1000 mg a intervalos de 12 semanas
Modo de administración:	Inyecciones intramusculares (músculo <i>gluteus medius</i>)
Duración del tratamiento:	80 semanas 84 semanas
Objetivos de eficacia:	<u>Variables primarias:</u> eritropoyesis (hemoglobina, hematocrito), fuerza de agarre; <u>Variables secundarias:</u> niveles en suero de testosterona (T), dihidrotestosterona (DHT), estradiol (E2), hormona luteinizante (LH), hormona estimuladora de folículos (FSH), leptina y globulina de unión a hor-

	monas sexuales (SHBG); densidad ósea; parámetros de metabolismo óseo; composición corporal; lípidos (colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad, de alta densidad y de muy baja densidad, apolipoproteína A1 y B, lipoproteína (a))
Objetivos de seguridad:	Sucesos adversos (AE); nivel en suero de antígenos prostáticos específicos (PSA); hallazgos ultrasonográficos en la próstata; parámetros hematológicos y hepáticos (ASAT, ALAT, gamma-GT, bilirrubina total), ferritina, hierro;

Los resultados de este estudio permiten concluir lo siguiente: el tratamiento con solamente 4 dosis i.m. de TU de 1000 mg por año fue suficiente para restaurar los niveles fisiológicos de T en suero en todos los 36 pacientes, en la mayor parte de las ocasiones que se realizó la medición. Esto demuestra que un intervalo de inyección de 12 semanas es adecuado para la mayor parte de los pacientes.

Ejemplo 3

Perfil farmacocinético de las composiciones de la invención:

Se evaluó el perfil farmacocinético de una formulación que contenía 1000 mg de undecanoato de testosterona (TU) en un vehículo de 4 ml de una mezcla de aceite de ricino y ben-

zoato de bencilo, con una relación de 1:1,7 en volumen, en hombres hipogonadales (que tenían niveles de testosterona en suero menores que 10 nmol/l). Se aplicó una fase inicial de dos primeras inyecciones intramusculares de 1000 mg de TU, con intervalos de 6 semanas entre las dos inyecciones, seguida por una fase de mantenimiento de 3 inyecciones intramusculares subsiguientes de 1000 mg de TU, separadas por un intervalo de 10 semanas entre cada una de las inyecciones. Luego se inyectaron 1000 mg de undecanoato de testosterona (TU) por vía intramuscular cada 12 semanas. Se aplicaron 5 periodos de tratamiento con un intervalo de 12 semanas entre cada inyección.

El resultado de este estudio demuestra (véase la figura 1) que el esquema de tratamiento resultó en niveles máximos y mínimos de testosterona (niveles totales) dentro del rango fisiológico, y no se detectaron acumulaciones de testosterona. Además, los niveles mínimos (niveles totales) de testosterona después de 12 semanas no cayeron debajo de la menor concentración aceptable de testosterona, de aproximadamente 10 nmol. Se obtuvieron los mismos resultados para un periodo de tratamiento 14 semanas, después de extrapolar los niveles en suero de testosterona. El estudio también demostró que la frecuencia de administración fue efectiva para el tratamiento con 1000 mg de TU por un periodo de 14 semanas.

Ejemplo 4

Comparación de fases iniciales con 6 semanas entre inyecciones y 10 semanas entre inyecciones.

Se evaluó el perfil farmacocinético de una formulación que contenía 1000 mg de undecanoato de testosterona (TU) en un vehículo de 4 ml de una mezcla de aceite de ricino y benzoato de bencilo, con una relación de 1:1,7 en volumen, usando dos regímenes diferentes en hombres hipogonadales.

En el régimen A, se aplicó una fase inicial de dos primeras inyecciones intramusculares de 1000 mg de TU, con intervalos promedio de 9,2 semanas (64,4 días) entre las dos primeras inyecciones, seguida por una fase de mantenimiento de inyecciones intramusculares subsiguientes de 1000 mg de TU, separadas por un intervalo promedio de 10,2 semanas (76,2 días) después de la segunda inyección.

En el régimen B, se aplicó una fase inicial de dos primeras inyecciones intramusculares de 1000 mg de TU, con intervalos promedio de 6,1 semanas (42,5 días) entre las dos primeras inyecciones, seguida por una fase de mantenimiento de inyecciones intramusculares subsiguientes de 1000 mg de TU, separadas por un intervalo promedio de 10,1 semanas (70,5 días) después de la segunda inyección.

Se determinó la concentración de testosterona (total) en suero antes de la inyección adicional de TU.

Resultados

En la tabla que se presenta a continuación se indican

los niveles promedio en suero de testosterona (total) para el régimen A versus el régimen A, basados en datos de 6 hombres.

Niveles promedio de testosterona (total) en suero, de acuerdo con la cantidad de semanas entre inyecciones.

Régimen	Valor basal; nivel promedio de testosterona (nmol/l) antes de la 1ª inyección	↓ 1ª in-	↓ 2ª in-	Cantidad promedio de semanas después de la 2ª inyección	Nivel promedio de testosterona (nmol/l) después de semanas
		yección	yección		
A	7,9	9,2	7,0	10,8	8,8
B	6,8	6,1	12,2	10,1	12,5

Es evidente que los regímenes que incluyen intervalos de largo plazo entre inyecciones, respecto de la fase inicial y la fase de mantenimiento, no resultan en niveles suficientes de testosterona superiores a 10 nmol en el periodo completo y hasta la siguiente (régimen A). Sin embargo, al reducir el intervalo entre inyecciones en la fase inicial a 6 semanas, se obtiene un régimen confiable donde se recuperan los niveles apropiados de testosterona muy rápidamente, y éstos permanecen a niveles superiores a 10 nmol/l.

REIVINDICACIONES - Enmiendas según el art. PCT 19

1. Una composición formulada para inyección intramuscular que comprende un éster de testosterona seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanosatos lineales y ramificados; y un vehículo que comprende aceite de ricino en una concentración inferior a 45 % en volumen y un co-solvente.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el éster de testosterona se selecciona del grupo que consiste en ésteres de testosterona de noncanoatos, decanoatos, undecanoatos, dodecanoatos, tridecanoatos, tetradecanoatos, pentadecanoatos y hexadecanoatos lineales y ramificados.

3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en la cual el éster de testosterona es undecanoato de testosterona.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual el undecanoato de testosterona está en una dosis de 150 a 500 mg/ml.

5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual el vehículo comprende el aceite de ricino en una concentración inferior a 40 % en volumen.

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual el co-solvente es

benzoato de bencilo.

7.El uso de una composición como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 en la anticoncepción masculina.

8.El uso de un éster de testosterona, seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanosatos lineales y ramificados en la preparación de un medicamento para tratar el hipogonadismo primario y secundario en un hombre, donde dicho medicamento toma una forma apropiada para inyección intramuscular y comprende un vehículo que comprende aceite de ricino y un co-solvente.

9.El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual dicho hipogonadismo primario deriva de deficiencias testiculares seleccionadas del grupo que consiste en criptorquidismo, torsión testicular bilateral, orquitis, orquidectomía, síndrome de Klinefelter, quimioterapia o daño tóxico debido a alcohol o metales pesados.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual dicho hipogonadismo secundario deriva de deficiencias idiopáticas de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o lesiones en la vía de la pituitaria-hipotálamo causadas por tumores, traumatismos o radiación.

11. El uso de un éster de testosterona, seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanosatos lineales y ramificados en la preparación de un medicamento pa-

ra tratar enfermedades y síntomas asociados con niveles deficientes de testosterona en un hombre sometido a una terapia con una progestina o con otro agente supresor de gonadotrofinas, donde dicho medicamento toma una forma apropiada para inyección intramuscular y comprende un vehículo que comprende aceite de ricino y un co-solvente.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual dichos niveles deficientes de testosterona en el hombre son tales que la concentración de testosterona en suero es menor que 10 nmol/l.

13. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el cual el éster de testosterona se selecciona del grupo que consiste en ésteres de testosterona de noncanoatos, decanoatos, undecanoatos, dodecanoatos, tridecanoatos, tetradecanoatos, pentadecanoatos y hexadecanoatos lineales y ramificados.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual el éster de testosterona es undecanoato de testosterona.

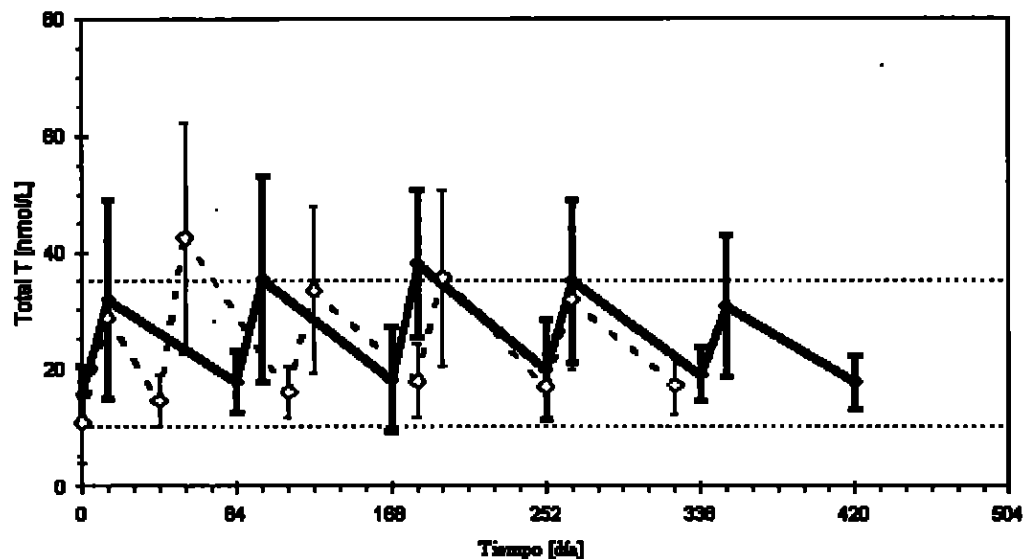
15. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en el cual dicho medicamento comprende dicho éster de testosterona en una dosis de 6 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 9 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 10 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 11 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una

dosis de 12 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 13 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 14 semanas de entre 500 y 2000 mg, una dosis de 15 semanas de entre 500 y 2000 mg, o una dosis de 16 semanas de entre 500 mg y 2000 mg.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual dicha dosis de 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16 semanas es de entre 750 mg y 1500 mg..

17. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16, en el cual el co-solvente es benzoato de bencilo.

(57) **Resumen:** La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, formuladas para administración por inyección, que comprenden un éster de testosterona, en particular undecanoato de testosterona, en un vehículo que comprende aceite de ricino y un co-solvente. Al inyectar las composiciones de acuerdo con un esquema de administración particular, se obtienen niveles confiables de testosterona en suero, dentro del rango fisiológico normal, por un período prolongado. Esto permite el uso de las composiciones en terapias de reemplazo hormonal y en la anticoncepción masculina, sin el monitoreo concomitante de los niveles de testosterona en suero a cargo de un médico.



REIVINDICACIONES ENMENDADAS

[Recibidas por la Oficina Internacional el 09 de febrero de
2005 ((09.02.2005);

Reivindicaciones originales 1 - 29 reemplazadas por
Reivindicaciones enmendadas 1 - 17 (2 páginas)]

REIVINDICACIONES - Enmiendas según el art. PCT 19

1. Una composición formulada para inyección intramuscular que comprende un éster de testosterona seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanosatos lineales y ramificados; y un vehículo que comprende aceite de ricino en una concentración inferior a 45 % en volumen y un co-solvente.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el éster de testosterona se selecciona del grupo que consiste en ésteres de testosterona de noncanoatos, decanoatos, undecanoatos, dodecanoatos, tridecanoatos, tetradecanoatos, pentadecanoatos y hexadecanoatos lineales y ramificados.

3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en la cual el éster de testosterona es undecanoato de testosterona.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual el undecanoato de testosterona está en una dosis de 150 a 500 mg/ml.

5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual el vehículo comprende el aceite de ricino en una concentración inferior a 40 % en volumen.

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual el co-solvente es benzoato de bencilo.

7. El uso de una composición como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 en la anticoncepción masculina.

8. El uso de un éster de testosterona, seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanosatos lineales y ramificados en la preparación de un medicamento para tratar el hipogonadismo primario y secundario en un hombre, donde dicho medicamento toma una forma apropiada para inyección intramuscular y comprende un vehículo que comprende aceite de ricino y un co-solvente.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual dicho hipogonadismo primario deriva de deficiencias testiculares seleccionadas del grupo que consiste en criptorquidismo, torsión testicular bilateral, orquitis, orquidectomía, síndrome de Klinefelter, quimioterapia o daño tóxico debido a alcohol o metales pesados.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual dicho hipogonadismo secundario deriva de deficien-

cias idiopáticas de hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) o lesiones en la vía de la pituitaria-hipotálamo causadas por tumores, traumatismos o radiación.

11. El uso de un éster de testosterona, seleccionado del grupo de ésteres que consiste en C9 a C16 alcanos lineales y ramificados en la preparación de un medicamento para tratar enfermedades y síntomas asociados con niveles deficientes de testosterona en un hombre sometido a una terapia con una progestina o con otro agente supresor de gonadotrofinas, donde dicho medicamento toma una forma apropiada para inyección intramuscular y comprende un vehículo que comprende aceite de ricino y un co-solvente.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual dichos niveles deficientes de testosterona en el hombre son tales que la concentración de testosterona en suero es menor que 10 nmol/l.

13. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el cual el éster de testosterona se selecciona del grupo que consiste en ésteres de testosterona de noncanoatos, decanoatos, undecanoatos, dodecanoatos, tridecanoatos, tetradecanoatos, pentadecanoatos y hexadecanoatos lineales y ramificados.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual el éster de testosterona es undecanoato de testosterona.

H JA ENMENDADA (ARTÍCULO 19)

15. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, en el cual dicho medicamento comprende dicho éster de testosterona en una dosis de 6 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 9 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 10 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 11 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 12 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 13 semanas de entre 500 mg y 2000 mg, una dosis de 14 semanas de entre 500 y 2000 mg, una dosis de 15 semanas de entre 500 y 2000 mg, o una dosis de 16 semanas de entre 500 mg y 2000 mg.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual dicha dosis de 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16 semanas es de entre 750 mg y 1500 mg..

17. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16, en el cual el co-solvente es benzoato de bencilo.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 September 2004 (23.09.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/080383 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/56,
31/565, 31/568, 47/14

(74) Agent: SCHOUBOE, Anne; Plougmann & Vingtoft a/s,
Sunkrogade 9, P.O. Box 831, DK-2100 Copenhagen Ø
(DK).

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/000716

(22) International Filing Date: 15 March 2004 (15.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA200300399 14 March 2003 (14.03.2003) DK

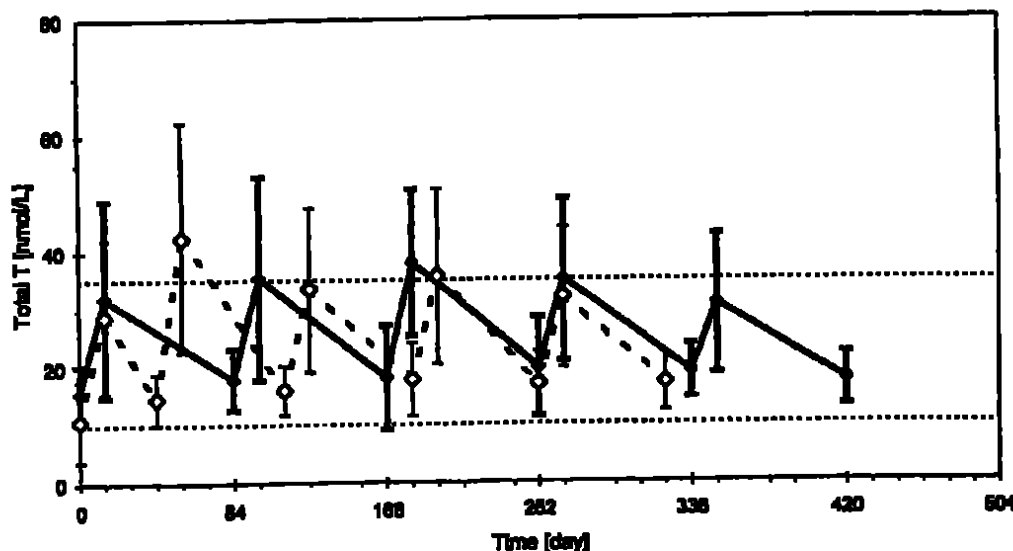
(71) Applicant (for all designated States except US): SCHER-
ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müller-
strasse 178, 13342 Berlin (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NI, SN, TD, TO).

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR RELIABLE ACHIEVEMENT OF ACCEPTABLE
SERUM TESTOSTERONE LEVELS



(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions, formulated for injectable administration, which comprises a testosterone ester, in particular testosterone undecanoate, in a vehicle comprising castor oil and a co-solvent. Upon injecting the compositions according to a particular administration scheme, reliable levels of testosterone in serum in the normal physiological range is achieved for a long period. This allows for the use of the compositions in hormone replacement therapy and male contraception without concomitant monitoring of testosterone levels in serum by a physician.

WO 2004/080383 A3

WO 2004/080383 A3



Published:

- with international search report
- with amended claims

Date of publication of the amended claims: 6 May 2005

(88) Date of publication of the international search report:
31 March 2005

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

AMENDED CLAIMS

[received by the International Bureau on 09 February 2005 (09.02.05);
original claims 1-29 replaced by amended claims 1-17 (2 pages)]

CLAIMS – amendments under Art. 19 PCT

1. A composition formulated for intramuscular injection comprising
a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched C-
9 to C-16 alkanoates; and
- 5 a vehicle comprising castor oil in a concentration of less than 45 vol% and a co-solvent.
2. The composition according to claim 1, wherein the testosterone ester is selected from
the group consisting of testosterone esters of linear and branched noncanoates,
decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates,
10 pentadecanoates, and hexadecanoates.
3. The composition according to claims 1 or 2, wherein the testosterone ester is
testosterone undecanoate.
- 15 4. The composition according to claim 3, wherein the testosterone undecanoate is in a
dose of 150 to 500 mg per mL.
5. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the vehicle
comprises the castor oil in a concentration of less than 40 vol%.
- 20 6. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the co-solvent is
benzyl benzoate.
7. Use of a composition as defined in any one of claims 1-6 in male contraception.
- 25 8. Use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and
branched C-9 to C-16 alkanoates for the preparation of a medicament for treating primary
and secondary hypogonadism in a man, said medicament is in a form for intramuscular
injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of less than 45
30 vol% and a co-solvent.
9. The use according to claim 8, wherein said primary hypogonadism is derived from
testicular failure selected from the group consisting of cryptorchidism, bilateral testicular
torsion, orchitis, orchidectomy, Klinefelter syndrome, chemotherapy and toxic damage
35 from alcohol or heavy metals.
10. The use according to claim 9, wherein said secondary hypogonadism is derived from
idiopathic gonadotropin releasing hormone (GnRH) deficiency or pituitary-hypothalamic
injury caused by tumours, trauma or radiation.
- 40 11. Use of a of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear
and branched C-9 to C-16 alkanoates for the preparation of a medicament for treating
diseases and symptoms associated with deficient levels of testosterone in a man who is in

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

therapy with a progestin or a gonadotropin suppressive agent, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of less than 45 vol% and a co-solvent.

- 5 12. The use according to claim 11, wherein said deficient levels of testosterone in a man is such that the concentration of testosterone in serum is less than 10nmol/l.
13. The use according to any one of claims 7 to 12, wherein the testosterone ester is selected from the group consisting of testosterone esters of linear and branched
- 10 noncanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates, pentadecanoates, and hexadecanoates.
14. The use according to claim 12, wherein the testosterone ester is testosterone undecanoate.
- 15
15. The use according to any one of claims 7 to 13, wherein said medicament comprises said testosterone ester in a 6-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 9-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 10-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 11-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 12-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 13-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 14-
- 20 week dose of 500 to 2000 mg, a 15-week dose of 500 to 2000 mg or a 16-week dose of 500 mg to 2000 mg.
16. The use according to claim 15, wherein said 6-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- and 16-week dose is of 750 mg to 1500 mg.
- 25
17. The use according to any one of claims 8 to 16, wherein the co-solvent is benzyl benzoate.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente P33361PC01	PROCEDER Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5.	
Referencia internacional PCT/IB 2004/000716	Fecha de presentación internacional 15.03.2004	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 14.03.2003
*Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este Informe de búsqueda internacional comprende, en total, 2 hojas.

- ☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este Informe

1. Fundamentos del Informe

- a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional, en tanto no se indique otra cosa en este punto, fue llevada a cabo en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

- ☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

- b. Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo Nº 1

2. ☒ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ Escasa uniformidad de la invención (ver campo III).

4. Con respecto a la denominación de la invención,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

- ☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Desde el punto de vista del resumen,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

- ☐ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 36.2 b) de la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar una oposición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

- a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura Nº 1 .

- ☒ sugerida el solicitante.

- ☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

- ☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

- b. ☐ con el resumen no se publica ningún de las ilustraciones

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/IB 2004/000716

Campo II: Observaciones porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(e), por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigadas por este organismo, a saber:
debido a que las reivindicaciones 17 – 29 están dirigidas a un método para el tratamiento del cuerpo humano/animal. La búsqueda ha sido llevada a cabo y basada sobre los efectos alegados para ella compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en conformidad con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(e).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Como todas las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no invita a ningún pago o tasa adicional.
3. ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fueron abonadas en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones:

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
- ☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta.

84/0

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/IB 2004/000716
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPC7 A61K31/56 A61K31/565 A61K31/568 A61K47/14		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) IPC 7 A61K		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
X	DE 25 48 413 A (SCHERING AG) 28 DE ABRIL DE 1977 (1977.04.28) reivindicaciones 1, 3-5, 9, 10 página 8, último párrafo página 9, primer párrafo página 9, último párrafo página 10, primer párrafo página 10, último párrafo página 11, primer párrafo página 11, último párrafo página 12, primer párrafo	1-3, 5, 6, 8-14
☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones que definen el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"Z" publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 11 de noviembre de 2004		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 09.12.2004
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office - P.B. 5818 Patentien 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 851 apo nl Fax: (+31-70) 340-3018		Funcionario Apoderado Scarponi, U

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/IB 2004/000716

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las plazas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
A	US 4 212 863 A (L. CORNELIUS) 15 de julio de 1980 (1980.07.15) reivindicaciones columna 3, renglón 23 – renglón 56 columna 1, renglón 30 – renglón 35 columna 2, renglón 57 – renglón 65	1 – 29
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199524 Derwent Publications Ltd., Londres Clase B01, AN 1995 – 195577 XP002264337 & WO 95/12383 A (UNIV ZHEJIANG MEDICAL) 11 de mayo de 1995 (1995.05.11) mencionado en la solicitud resumen	1 – 29
A	WO 00/59512 A (AKZO NOBEL) 12 de octubre de 2000 (2000.10.12) reivindicaciones ejemplos página 3, renglón 5 – página 4, renglón 2	1 – 29
A	WO 97/40823 A (R. P. SCHERER) 6 de noviembre de 1997 (1997.11.06) reivindicaciones	1 – 29
A	WO 98/36770 A (CORTENDO) 27 de agosto de 1998 (1998.08.27) página 10, renglón 10 – renglón 17 reivindicaciones 1, 8, 11	1 – 29
A	"LE MANUEL MERCK DE DIAGNOSTIC ET THERAPEUTIQUE" 1999, MERCK RESEARCH LABORATORIES, WHITEHOUSE STATION, N. J.(U.S.A.), XP002305717 página 2352 – página 2356	1 – 29

9/22

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Detalle de publicaciones que pertenezcan a la misma familia de patentes				Referencia Internacional PCT/IB 2004/000716		
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda		Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
DE	2548413	A	28.04.1977	DE	2548413 A1	28.04.1977
				BE	847685 A1	27.04.1977
				GB	1589286 A	11.06.1980
				NL	7611070 A	29.04.1977
				US	4181721 A	01.01.1980
				ZA	7805444 A	26.10.1977
US	4212863	A	15.07.1980	NL	7711916 A	02.05.1979
				AU	523752 B2	12.08.1982
				AU	4115878 A	08.05.1980
				CH	643738 A5	29.06.1984
				DE	2861320 D1	14.01.1982
				DE	480178 A,B	30.04.1979
				EP	0001851 A1	16.05.1979
				FI	783249 A,B	30.04.1979
				JP	1493341 C	20.04.1989
				JP	54080404 A	27.06.1979
				JP	63041887 B	19.08.1988
				NZ	188755 A	11.02.1981
WO	95/12383	A	11.05.1995	CH	1102095 A	03.05.1995
				AU	7988994 A	23.05.1995
				WO	9512383 A1	11.05.1995
WO	0059512	A	12.10.2000	AT	269708 T	15.07.2004
				AU	768537 B2	18.12.2003
				AU	4111100 A	23.10.2000
				BR	0009465 A	08.01.2002
				CA	2368856 A1	12.10.2000
				CN	1346274 T	24.04.2002
				CZ	20013507 A3	13.03.2002
				DE	60011771 D1	29.07.2004
				DE	60011771 T2	04.11.2004
				DK	1189620 T3	16.08.2004
				WO	0059512 A1	12.10.2000
				EP	1189620 A1	27.03.2002
				HU	0200453 A2	29.07.2002
				ID	30481 A	13.12.2001
				JP	2002541111 T	03.12.2002
				NO	20014718 A	28.09.2001
				NZ	514280 A	29.08.2003
				PL	351259 A1	07.04.2003
				SK	13722001 A3	05.02.2002
				TR	200102769 T2	21.05.2002
				ZA	200107781 A	20.12.2002

92
93

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL				Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenezcan a la misma familia de patentes				PCT/IB 2004/000716	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda		Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación	
WO	9740823	A	06.11.1997	AT	207348 T 15.11.2001
				AU	2707497 A 19.11.1997
				DE	69707669 D1 29.11.2001
				DE	69707669 T2 11.07.2002
				DK	904084 T3 17.12.2001
				EP	0904084 A1 31.03.1999
				ES	2164339 T3 16.02.2002
				WO	9740823 A1 06.11.1997
				JP	2000510458 T 15.08.2000
				PT	904084 T 28.02.2002
				ZA	9703653 A 19.11.1997
WO	9836770	A	27.08.1998	AU	743277 B2 24.01.2002
				AU	6302398 AQ 08.09.1998
				CA	2282467 A1 27.08.1998
				CN	1248170 T 22.03.2000
				EP	1030682 A1 30.08.2000
				WO	9836770 A1 27.08.1998
				JP	2001513082 T 28.08.2001
				NO	994053 A 24.09.1999
				RU	2198679 C2 20.02.2003
				US	6274582 B1 14.08.2001

93
94

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 September 2004 (23.09.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/080383 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/56,
31/565, 31/568, 47/14

10, 13465 Berlin (DE). KUNZ, Wilhelm [DE/DE];
Tegeler Weg 13, 13589 Berlin (DE).

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/000716

(74) Agent: SCHOUBOE, Anne; Plougmann & Vingtoft a/s,
Sunkrogade 9, P.O. Box 831, DK-2100 Copenhagen Ø
(DK).

(22) International Filing Date: 15 March 2004 (15.03.2004)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA200300399 14 March 2003 (14.03.2003) DK

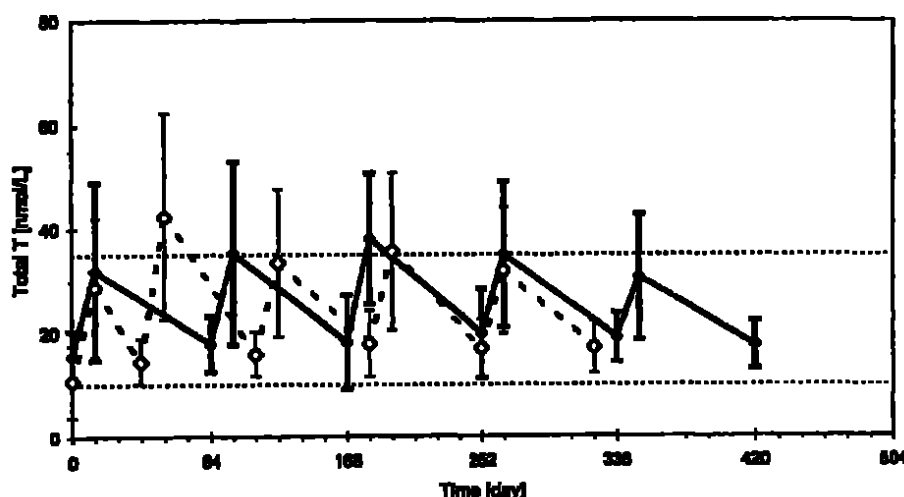
(71) Applicant (for all designated States except US): SCHER-
ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müller-
strasse 178, 13342 Berlin (DE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): HÜBLER, Doris
[DE/DE]; Ortrasse 12, 07407 Schmiedewitz (DE).
FRICKE, Sabine [DE/DE]; An der Riese 1b, 07749 Jena
(DE). INGWERSEN, Jan-Peter [DE/DE]; Im Amselthal

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR RELIABLE ACHIEVEMENT OF ACCEPTABLE
SERUM TESTOSTERONE LEVELS



(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions, formulated for injectable administration, which comprises a testosterone ester, in particular testosterone undecanoate, in a vehicle comprising castor oil and a co-solvent. Upon injecting the compositions according to a particular administration scheme, reliable levels of testosterone in serum in the normal physiological range is achieved for a long period. This allows for the use of the compositions in hormone replacement therapy and male contraception without concomitant monitoring of testosterone levels in serum by a physician.

WO 2004/080383 A3

94
06

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
31 March 2005

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2004/000716

95
96

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/56 A61K31/565 A61K31/568 A61K47/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	DE 25 48 413 A (SCHERING AG) 28 April 1977 (1977-04-28) claims 1,3-5,9,10 page 8, last paragraph page 9, paragraph FIRST page 9, last paragraph page 10, paragraph FIRST page 10, last paragraph page 11, paragraph FIRST page 11, last paragraph page 12, paragraph FIRST ----- -/-	1-3,5,6, 8-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 November 2004

Date of making of the international search report

09/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

'IB2004/000716

26
97

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	US 4 212 863 A (L.CORNELIUS) 15 July 1980 (1980-07-15) claims examples column 3, line 23 - line 56 column 1, line 30 - line 35 column 2, line 57 - line 65	1-29
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199524 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B01, AN 1995-185577 XP002264337 & WO 95/12383 A (UNIV ZHEJIANG MEDICAL) 11 May 1995 (1995-05-11) cited in the application abstract	1-29
A	WO 00/59512 A (AKZO NOBEL) 12 October 2000 (2000-10-12) claims examples page 3, line 5 - page 4, line 2	1-29
A	WO 97/40823 A (R.P. SCHERER) 6 November 1997 (1997-11-06) claims	1-29
A	WO 98/36770 A (CORTENDO) 27 August 1998 (1998-08-27) page 10, line 10 - line 17 claims 1,8,11	1-29
A	"LE MANUEL MERCK DE DIAGNOSTIC ET THERAPEUTIQUE" 1999, MERCK RESEARCH LABORATORIES , WHITEHOUSE STATION, N.J. (U.S.A.) , XP002305717 page 2352 - page 2356	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2004/000716

97
80

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 17-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2004/000716

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2548413	A	28-04-1977	DE 2548413 A1	28-04-1977
			BE 847685 A1	27-04-1977
			GB 1569286 A	11-06-1980
			NL 7611070 A	29-04-1977
			US 4181721 A	01-01-1980
			ZA 7606444 A	26-10-1977
US 4212863	A	15-07-1980	NL 7711916 A	02-05-1979
			AU 523752 B2	12-08-1982
			AU 4115878 A	08-05-1980
			CH 643738 A5	29-06-1984
			DE 2861320 D1	14-01-1982
			DK 480178 A ,B,	30-04-1979
			EP 0001851 A1	16-05-1979
			FI 783249 A ,B,	30-04-1979
			JP 1493341 C	20-04-1989
			JP 54080404 A	27-06-1979
			JP 63041887 B	19-08-1988
			NZ 188755 A	11-02-1981
WO 9512383	A	11-05-1995	CN 1102095 A	03-05-1995
			AU 7988994 A	23-05-1995
			WO 9512383 A1	11-05-1995
WO 0059512	A	12-10-2000	AT 269708 T	15-07-2004
			AU 768537 B2	18-12-2003
			AU 4111100 A	23-10-2000
			BR 0009465 A	08-01-2002
			CA 2366856 A1	12-10-2000
			CN 1346274 T	24-04-2002
			CZ 20013507 A3	13-03-2002
			DE 60011771 D1	29-07-2004
			DE 60011771 T2	04-11-2004
			DK 1189620 T3	16-08-2004
			WO 0059512 A1	12-10-2000
			EP 1189620 A1	27-03-2002
			HU 0200453 A2	29-07-2002
			ID 30481 A	13-12-2001
			JP 2002541111 T	03-12-2002
			NO 20014718 A	28-09-2001
			NZ 514290 A	29-08-2003
			PL 351259 A1	07-04-2003
			SK 13722001 A3	05-02-2002
			TR 200102769 T2	21-05-2002
			ZA 200107781 A	20-12-2002
WO 9740823	A	06-11-1997	AT 207346 T	15-11-2001
			AU 2707497 A	19-11-1997
			DE 69707669 D1	29-11-2001
			DE 69707669 T2	11-07-2002
			DK 904064 T3	17-12-2001
			EP 0904064 A1	31-03-1999
			ES 2164339 T3	16-02-2002
			WO 9740823 A1	06-11-1997
			JP 2000510458 T	15-08-2000
			PT 904064 T	28-02-2002
			ZA 9703653 A	19-11-1997

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

IB2004/000716

99
100

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9836770	A	27-08-1998	AU 743277 B2 24-01-2002
			AU 6302398 A 09-09-1998
			CA 2282467 A1 27-08-1998
			CN 1248170 T 22-03-2000
			EP 1030682 A1 30-08-2000
			WO 9836770 A1 27-08-1998
			JP 2001513082 T 28-08-2001
			NO 994053 A 24-09-1999
			RU 2198679 C2 20-02-2003
			US 6274582 B1 14-08-2001

100
101

REGISTRACION Y LICENCIAS
Radicaion : 02112509 00000000 Folios: 99
Fecha (UTC): 2025-10-07 16:59:58
Tramite : 011 PCI-PAIENI 379 FRAE MEXI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2028 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA ✓	INCOMPLETA ()
------------	----------------

DISEÑO INDUSTRIAL ()	
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()

COMPLETA ()	INCOMPLETA ()
--------------	----------------

ESQUEMA DE TRAZADO ()	
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()

COMPLETA ()	INCOMPLETA ()
--------------	----------------

Firma Responsable: 

Fecha:

#1
K2

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

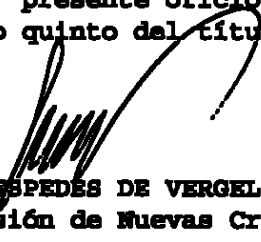
REFERENCIA	Radicación No.	5 102559
	Solicitud internacional	IB2004/000716
	Fecha inicio fase nacional	14/10/2003
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1840

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la traducción de las reivindicaciones tal como fueron presentadas. (Numeral 5.2.5, capítulo quinto del título décimo de la Circular Única de la SIC).
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 17 FEB. 2006
adpa11