

DERIVADOS ACTIVOS DE ÉSTER DE TESTOSTERONA, COMPOSICIONES Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas composiciones que comprenden derivados activos de éster de testosterona, métodos, composiciones y preparaciones farmacéuticas y usos terapéuticos de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La testosterona es un esteroide sexual endógeno. La testosterona es la principal hormona sexual masculina y un esteroide anabólico. En los humanos masculinos, la testosterona desempeña un papel clave en el desarrollo de los tejidos reproductores masculinos tales como testículos y próstata, así como también promueve características sexuales secundarias tales como el aumento de la masa muscular y ósea, y el crecimiento del vello corporal. Además, la testosterona participa en la salud y el bienestar, y en la prevención de la osteoporosis. Los niveles insuficientes de testosterona en los niños pueden conducir a un desarrollo físico y sexual inadecuado, mientras que en los hombres adultos, los niveles bajos de testosterona pueden provocar síntomas físicos de baja energía y baja libido, además de anomalías que incluyen fragilidad y pérdida de masa ósea.

La testosterona se puede aplicar en una variedad de preparaciones farmacéuticas. En la mayoría de las preparaciones, la testosterona se disuelve en el vehículo y el vehículo se aplica a una parte del cuerpo desde donde se produce el suministro. Por ejemplo, la testosterona se puede administrar por vía intranasal a través de una composición farmacéutica nasal formulada con un profármaco de testosterona, tal como propionato de testosterona, enantato de testosterona, cipionato de testosterona y undecanoato de testosterona. Las formas inyectables de testosterona y los ésteres de profármacos de testosterona se disuelven en aceite vegetal o benzoato de bencilo antes de la inyección. Las formas tópicas contienen testosterona contenida en alcohol o un material graso que se aplica a la piel.

En cuanto a la vía de administración nasal, la patente WO/2012/156820 describe una formulación de testosterona en donde el ingrediente activo se disuelve en aceite de ricino a una concentración de 4,5 %.

Igualmente, la solicitud de patente de EE. UU. No. 15/507,246 describe una formulación nasal de propionato de testosterona en donde el ingrediente activo se

disuelve en una mezcla de triglicéridos de cadena media, aceite de ricino etoxilado y agua. Se proporcionan ejemplos de composiciones que comprenden 1,2 % y 2,2 % de testosterona para el tratamiento de la ansiedad y el miedo.

La plataforma de suministro nasal tiene varias ventajas. La farmacocinética del fármaco muestra una absorción rápida ($T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 45-60 min) y un lavado rápido después de cada dosis (ver Rogol *et al.*: *Andrology*, 2016, 4, 46). Este perfil particular parece demostrar un nivel de testosterona endógena basal que permanece constante y sin cambios incluso después de 1 año de tratamiento, lo que implica que los mecanismos subyacentes de retroalimentación hipogonadal permanecen activos. Esto se sustenta aún más en mediciones que muestran que las gonadotropinas, hormona luteinizante y hormona estimulante del folículo, permanecen ambas en el intervalo normal de valores. Además, los niveles de hematocrito solo cambian muy modestamente cuando se realiza el reemplazo de testosterona con testosterona nasal. Por último, la dosis diaria total con suministro nasal está entre 22 y 33 mg, que es sustancialmente menor que otros productos en gel transdérmicos (tópicos) que tienen dosis iniciales en el intervalo de 50 mg y se administran típicamente en dosis en el intervalo de 60 a 80 mg, como promedio. Es probable que una dosis más baja resulte en un mejor perfil de seguridad para la testosterona, ya que hay menos metabolitos que pueden interactuar con la fisiología del cuerpo y deben eliminarse.

Por lo tanto, sería ventajoso tener un producto de reemplazo de testosterona que pudiera lograr todos los aspectos positivos de una testosterona nasal, pero podría ser útil con la aplicación de una sola dosis. Como el volumen que se puede aplicar en la nariz con una dosis única también está limitado a aproximadamente 150 μl , y por lo tanto, la dosis diaria total mencionada anteriormente debe estar contenida en este volumen del vehículo que contiene el ingrediente activo, lo que hasta la fecha, no ha sido posible.

Por lo tanto, la presente invención describe formulaciones y productos de suministro nasal de alta concentración. Más específicamente, la presente invención proporciona nuevas formulaciones nasales basadas en profármacos de ésteres de testosterona.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención supera las desventajas e inconvenientes de las formulaciones de testosterona nasal de la técnica anterior mediante el descubrimiento de formulaciones y productos de testosterona de suministro nasal de alta concentración.

Más específicamente, la presente invención proporciona nuevas formulaciones nasales basadas en profármacos de ésteres de testosterona. De acuerdo con la presente invención, los ésteres de testosterona, tales como propionato, enantato, cipionato y undecanoato, muestran una solubilidad muy mejorada en aceites vegetales.

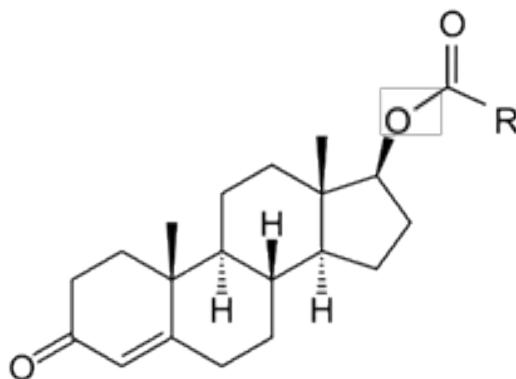
DESCRIPCIÓN DETALLADA Y MODALIDADES PREFERIDAS

De acuerdo con la presente invención y como se usa en la presente descripción, los siguientes términos se definen con el siguiente significado, a menos que se indique explícitamente de otro modo.

Un "éster de testosterona" como se usa en el contexto de esta solicitud es un derivado de testosterona que comprende al menos una sustitución en el grupo hidroxilo en el anillo ciclopentilo del núcleo del esteroide con un grupo funcional acilo o un grupo funcional acilo sustituido como se definen más abajo esos grupos funcionales. Cuando se asigna un límite de carbonos a un éster de testosterona, el límite de carbonos es solo con relación a los átomos de carbono en la sustitución de acilo. Los términos "éster de testosterona", "derivado de testosterona" o "profármaco de testosterona" se usan indistintamente a menos que se indique específicamente de otro modo, y son distintos de la molécula original "testosterona".

El término "éster fisiológicamente escindible" se refiere a un derivado del hidroxilo de Fórmula (I) y un ácido o derivado de ácido, en donde el producto se escinde en el cuerpo para dar el compuesto de Fórmula (I) o un metabolito activo. Tal éster fisiológicamente escindible puede verse como un "profármaco". Tal "profármaco" es valioso si aumenta la biodisponibilidad del correspondiente compuesto de hidroxilo cuando se administra tal profármaco a un sujeto. Por ejemplo, un "profármaco" administrado por vía intranasal puede absorberse más fácilmente en la sangre, puede facilitar el suministro del compuesto original a un compartimento biológico del sujeto, tal como el cerebro o el sistema linfático, que también puede tener una aceptación por parte del paciente, perfiles de seguridad y/o farmacocinética más favorable para una adaptación específica a los sujetos para su uso en la indicación prevista. Se proporciona una descripción general de los profármacos en (1) "Pro-drugs As Novel Delivery Systems," Vol. 14 de ACS Symposium Series, por T. Higuchi y V. Stella, y (2) "Bioreversible Carriers in Drug Design", American Pharmaceutical Association, Pergamon Press, 1987, Edward B. Roche, Ed.

La Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención es la siguiente:



La testosterona se esterifica en diversas preparaciones farmacéuticas, comercializándose los ésteres de propionato, enantato, cipionato y undecanoato como formulaciones orales o inyectables para el tratamiento del hipogonadismo.

Los ácidos carboxílicos que forman el "grupo carbonilo" del éster, es decir, $-C(O)-R$, que pueden usarse como derivados de acuerdo con la invención y forman el "profármaco" incluyen ácidos monocarboxílicos que se derivan de entidades alquilo, alquenilo, alquinilo o arilaquilo inferior de cadena ramificada o lineal no sustituida o sustituida. R se define, por ejemplo, en los párrafos **[0020]-[0036]**. Los ácidos carboxílicos de origen natural son generalmente una clase preferida de ésteres escindibles aceptables de un ingrediente farmacéuticamente activo.

El término ácido carboxílico de "alquilo inferior" se refiere a un radical hidrocarbonado alifático saturado monovalente que tiene de uno a doce (12) átomos de carbono unidos a un grupo carboxilo. El alquilo puede ser una cadena recta (es decir, lineal), una cadena ramificada o una estructura cíclica. Ejemplos representativos de radicales alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, amilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentiletilo (cipionato), undecanoato y similares.

El término "saturado" como se usa en la presente descripción significa que el compuesto o grupo modificado no tiene dobles enlaces carbono-carbono ni triples enlaces carbono-carbono, excepto como se indica más abajo. En el caso de versiones sustituidas de grupos saturados, pueden estar presentes uno o más dobles enlaces carbono-oxígeno o dobles enlace carbono-nitrógeno. Y cuando tal enlace está presente, entonces no se excluyen los dobles enlaces carbono-carbono que pueden ocurrir como parte de la tautomería ceto-enólica o la tautomería imina/enamina.

El término "alifático" cuando se usa sin el modificador "sustituido" significa que el compuesto/grupo modificado es un compuesto o grupo hidrocarbonado acíclico o

cíclico, pero no aromático. En los compuestos/grupos alifáticos, los átomos de carbono se pueden unir en cadenas rectas, cadenas ramificadas o anillos no aromáticos (alicíclicos). Los compuestos/grupos alifáticos pueden estar saturados, es decir, unidos por enlaces simples (alcanos/alquilo), o insaturados, con uno o más dobles enlaces (alquenos/alqueno) o con uno o más triples enlaces (alquinos/alquino).

El término "alquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Pr o propilo), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*i*-Pr, *i* Pr o isopropilo), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (sec-butilo), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (isobutilo), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (terc-butilo, *t-butilo*, *t-Bu* o *t*Bu) y $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (neo-pentilo) son ejemplos no limitantes de grupos alquilo.

El término "alcanodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático saturado divalente, con uno o dos átomo(s) de carbono saturado(s) como punto(s) de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples y ningún átomo que no sea el carbono y el hidrógeno. Los grupos $-\text{CH}_2-$ (metileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ son ejemplos no limitantes de grupos alcanodiilo. Un "alcano" se refiere al compuesto $\text{H}-\text{R}$, en donde R es alquilo como se definió este término anteriormente. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituidos: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$.

El término "alqueno" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin enlace carbono-carbono triple y ningún átomo que no sea el carbono y el hidrógeno. Los ejemplos no limitantes incluyen: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinilo), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (alilo), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ y $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$.

El término "alquendiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático insaturado divalente, con dos átomos de carbono como puntos de

unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin triples enlaces carbono-carbono, y sin átomos que no sean el carbono y el hidrógeno. Los grupos --CH=CH-- , $\text{--CH=C(CH}_3\text{)CH}_2\text{--}$, $\text{--CH=CHCH}_2\text{--}$ y $\text{--CH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{--}$ son ejemplos no limitantes de grupos alquenodiílo. Se observa que aunque el grupo alquenodiílo es alifático, una vez conectado en ambos extremos, este grupo no está excluido de formar parte de una estructura aromática. Los términos "alqueno" u "olefina" son sinónimos y se refieren a un compuesto que tiene la fórmula H-R, en donde R es alqueno como se definió anteriormente este término. Un "alqueno terminal" se refiere a un alqueno que tiene solo un doble enlace carbono-carbono, en donde ese enlace forma un grupo vinilo en un extremo de la molécula. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por --OH , --F , --Cl , --Br , --I , --NH_2 , --NO_2 , $\text{--CO}_2\text{H}$, $\text{--CO}_2\text{CH}_3$, --CN , --SH , --OCH_3 , $\text{--OCH}_2\text{CH}_3$, --C(O)CH_3 , --NHCH_3 , $\text{--NHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{--N(CH}_3\text{)}_2$, --C(O)NH_2 , --OC(O)CH_3 o $\text{--S(O)}_2\text{NH}_2$. Los grupos --CH=CHF , --CH=CHCl y --CH=CHBr son ejemplos no limitantes de grupos alqueno sustituidos.

El término "alquinilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un triple enlace carbono-carbono y sin átomos que no sean el carbono y el hidrógeno. Como se usa en la presente descripción, el término alquinilo no excluye la presencia de uno o más dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Los grupos --CCH , --CCCH_3 y $\text{--CH}_2\text{CCCH}_3$ son ejemplos no limitantes de grupos alquinilo. Un "alquino" se refiere al compuesto H-R, en donde R es alquinilo.

Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por --OH , --F , --Cl , --Br , --I , --NH_2 , --NO_2 , $\text{--CO}_2\text{H}$, $\text{--CO}_2\text{CH}_3$, --CN , --SH , --OCH_3 , $\text{--OCH}_2\text{CH}_3$, --C(O)CH_3 , --NHCH_3 , $\text{--NHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{--N(CH}_3\text{)}_2$, --C(O)NH_2 , --OC(O)CH_3 o $\text{--S(O)}_2\text{NH}_2$.

El término "arilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático insaturado monovalente con un átomo de carbono aromático como punto de unión, dicho átomo de carbono forma parte de una estructura de uno o más anillos aromáticos de seis miembros, en donde los átomos del anillo son todos carbono y en donde el grupo no consiste en átomos distintos de carbono e hidrógeno. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o sin fusionar. Como se usa en la presente descripción, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo o aralquilo (si lo permite la limitación del número de carbonos) unidos al primer anillo

aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (etilfenilo), naftilo y un grupo monovalente derivado de bifenilo. El término "arenediílo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático divalente con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, dichos átomos de carbono forman parte de estructura(s) de uno o más anillos aromáticos de seis miembros en donde los átomos del anillo son todos de carbono, y en donde el grupo monovalente no consiste en átomos distintos de carbono e hidrógeno. Como se usa en la presente descripción, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo o aralquilo (si la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o sin fusionar. Los anillos no fusionados se pueden conectar mediante uno o más de los siguientes: un enlace covalente, grupos alcanodiílo o alquenediílo (si lo permite la limitación del número de carbonos). Los ejemplos no limitantes de grupos arenediílo incluyen:

Un "areno" se refiere al compuesto H-R, en donde R es arilo como se definió anteriormente ese término. El benceno y el tolueno son ejemplos no limitantes de arenos.

Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

El término "aralquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente $-\text{alcanodiil}-\text{arilo}$, en el que los términos alcanodiílo y arilo se usan cada uno de una manera consistente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Son ejemplos no limitantes: fenilmetilo (bencilo, Bn) y 2-fenil-etilo.

Cuando el término aralquilo se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno del alcanodiílo y/o el grupo arilo se han reemplazado independientemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Los ejemplos no limitantes de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo y 2-cloro-2-fenil-et-1-ilo.

El término "heteroarilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono aromático o un átomo de nitrógeno como punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma

parte estructuras de uno o más anillos aromáticos en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo heteroarilo no consiste en átomos distintos de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o sin fusionar. Como se usa en la presente descripción, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo y/o aralquilo (si la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al anillo aromático o al sistema de anillos aromáticos. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen furanilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo (Im), isoxazolilo, metilpiridinilo, oxazolilo, fenilpiridinilo, piridinilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, tiazinilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo y triazolilo. El término "N-heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo con un átomo de nitrógeno como punto de unión. Un "heteroareno" se refiere al compuesto H-R, en donde R es heteroarilo. La piridina y la quinolina son ejemplos no limitantes de heteroarenos. Cuando estos términos se usan con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por --OH, --F, --Cl, --Br, --I, --NH₂, --NO₂, --CO₂H, --CO₂CH₃, --CN, --SH, --OCH₃, --OCH₂CH₃, --C(O)CH₃, --NHCH₃, --NHCH₂CH₃, --N(CH₃)₂, --C(O)NH₂, --OC(O)CH₃ o --S(O)₂NH₂.

El término "acilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo --C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, como se definieron anteriormente esos términos. Los grupos, --CHO, --C(O)CH₃ (acetilo, Ac), --C(O)CH₂CH₃, --C(O)CH₂CH₂CH₃, --C(O)CH(CH₃)₂, C(O)CH(CH₂)₂, C(O)C₆H₅, --C(O)C₆H₄CH₃, --C(O)CH₂C₆H₅, --C(O)(imidazolilo) son ejemplos no limitantes de grupos acilo. Un "tioacilo" se define de manera análoga, excepto que el átomo de oxígeno del grupo --C(O)R se ha reemplazado por un átomo de azufre, --C(S)R. El término "aldehído" corresponde a un alcano, como se definió anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo --CHO. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno (incluido un átomo de hidrógeno directamente unido al átomo de carbono del grupo carbonilo o tiocarbonilo, si lo hay) se ha reemplazado independientemente por --OH, --F, --Cl, --Br, --I, --NH₂, --SH, --OCH₃, --OCH₂CH₃, --NHCH₃, --NHCH₂CH₃, --N(CH₃)₂, --OC(O)CH₃ o --S(O)₂NH₂. Los grupos --C(O)CH₂CF₃, --CO₂ (carboxilo), --CO₂CH₃ (metilcarboxilo), --CO₂CH₂CH₃, --C(O)NH₂ (carbamoilo) y --CON(CH₃)₂, son ejemplos no limitantes de grupos acilo sustituidos. El término ácido carboxílico "alquenilo" inferior se refiere a un grupo

alifático que tiene de 1 a 12 carbonos, pueden ser grupos de cadena recta, de cadena ramificada y cíclicos y con no más de 3 dobles enlaces, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos de manera similar al grupo alquilo. Los ejemplos representativos de radicales alqueno inferiores en ácidos carboxílicos incluyen vinilo (etenilo), alilo (propen-3-ilo), 1-buten-4-ilo, 2-buten-4-ilo, 1-penten-5-ilo y similares.

El término "ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable" significa una porción de ácido carboxílico que es útil para formar las formulaciones farmacéuticas y las composiciones también son fisiológicamente aceptables y generalmente no tóxicas para un sujeto que recibe la porción.

Composiciones farmacéuticas

Se conocen métodos de administración nasal de fármacos a base de hormonas, por ejemplo, un vehículo de base oleosa para la administración de fármacos se describe en la publicación de patente de EE. UU. No. 2012-0009250 A1 y la publicación de patente de EE. UU. No. 2017-0281644 A1, que se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

Algunos ejemplos de vehículos basados en lípidos para suministro oral se han descrito en la patente de EE. UU. No. 6,096,338, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad. Sílice similar a esta se ha usado para preparar composiciones tixotrópicas desde la década de 1980 y se describe en la patente de EE. UU. No. 4,497,918, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad. Las macroemulsiones tixotrópicas que comprenden tanto fases oleosas como acuosas útiles en la invención se describen en la publicación de patente de EE. UU. No. 2017-0348276 A1, que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

De acuerdo con determinadas modalidades, la formulación comprende: (1) un derivado de testosterona esterificado; (2) un vehículo oleoso; y (3) un agente humectante o una mezcla de agentes humectantes y/o un tensioactivo o mezcla de tensioactivos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otras modalidades, la formulación comprende: (1) un derivado de testosterona esterificado; (2) un vehículo oleoso; (3) un agente humectante o una mezcla de agentes humectantes y/o un tensioactivo o mezcla de tensioactivos farmacéuticamente aceptables; y (4) un agente espesante.

De acuerdo con otras modalidades, la formulación comprende: (1) un derivado de testosterona esterificado; (2) un vehículo oleoso; (3) un agente humectante o mezcla

de agentes humectantes y/o un tensioactivo o mezcla de tensioactivos farmacéuticamente aceptables, (4) un agente espesante; y (5) opcionalmente agua.

De acuerdo con otras modalidades, la formulación comprende: (1) un derivado de testosterona esterificado; (2) un vehículo oleoso; (3) un agente humectante o una mezcla de agentes humectantes y/o un tensioactivo o mezcla de tensioactivos farmacéuticamente aceptables; (4) un agente espesante; y (5) opcionalmente agua; en donde la combinación o mezcla de ingredientes conduce a una mezcla tixotrópica.

De acuerdo con otras modalidades, la formulación comprende: (1) un derivado de testosterona esterificado; (2) un vehículo oleoso; (3) un agente humectante o mezcla de agentes humectantes y/o un tensioactivo o mezcla de tensioactivos farmacéuticamente aceptables y (4) un agente espesante, tal como sílice coloidal; en donde la combinación de ingredientes conduce a una mezcla tixotrópica.

De acuerdo con determinadas modalidades, el vehículo oleoso se selecciona del grupo que consiste en: un aceite vegetal farmacéuticamente aceptable, un monoglicérido, un diglicérido, acetato isobutirato de sacarosa (SAIB), un triglicérido sintético, un aceite sintético y cualquier combinación o mezcla de los mismos.

De acuerdo con determinadas modalidades, el aceite vegetal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en: aceite de almendra dulce (*Prunus dulcis*), aceite de almendra virgen (*Prunus amygdalus*), aceite de aloe vera (*Aloe barbadensis*), aceite de semilla de albaricoque (*Prunus armeniaca*), aceite de argán (*Argania spinosa*), aceite de aguacate (*Persea americana*), aceite de albaricoque (*Prunus armeniaca*), aceite de grosellero de la India (*Embllica officinalis*), aceite de borraja (*Borago officinalis*), aceite de semilla negra (*Nigella sativa*), aceite de ricino (*Ricinus communis*), aceite de zanahoria (*Daucus carota*), aceite de coco (*Cocus nucifera*), aceite de maíz, aceite de pepino (*Cucumis sativa*), aceite de chaulmogra (*Hydnocarpus wightianus*), aceite de emú (*Dromaius novae-Hollandiae*), aceite de onagra (*Oenothera biennis*), aceite de linaza (*Linum usitatissimum*), aceite de semilla de uva (*Vitus vinifera*), aceite de avellana (*Avekkana*), aceite de jojoba refinado (*Simmondsia chinensis*), aceite de moringa (*Moringa oliefera*), aceites de marula (*Sclerocarya birrea*), aceite de germen de trigo, *Triticumdamia vulgare*, aceite de macadamia, (*Macadamia ternifolia*), aceite de melón almizclero (*Cuvumis melon*), aceite de almizcle (*Abelmoschus moschatus*), aceite concentrado, aceite de neem (*Azadirachta indica*), aceite de oliva (*Olea europaea*), aceite de semilla de melocotón (*Prunus persica*), aceite de cacahuete (*Arachis hypogeeae*), aceite de granada, *Punica granatum*, aceite de psoralea (*Psoralea corylifolia*), aceite de primula (*Oenothera*

bienni), aceite de semilla de papaya (*Carica papaya*), aceite de semilla de rosa mosqueta (*Rosa rubiginosa*), aceite de cártamo, semilla de marga (refinada) (*Sesamum indicum*), aceite de espinillo amarillo (*Hippophae rhamnoides*), aceite de soja (*Soja hispida*), aceite de girasol (*Helianthus annuus*), aceite de almendras dulces (*Prunus amygdalus* Var. *Dulcis*), aceite de cereza dulce (*Prunus avium*), aceite de nuez (*Juglans regia*), aceite de sandía (*Citrullus vulgaris*).

Los aceites sintéticos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen SAIB, polietilenglicol (PEG), polietilenglicol-polipropilenglicol (poloxámeros), PEG o poloxámeros modificados con alquilo, silicona y aceite mineral

De acuerdo con determinadas modalidades preferidas, el vehículo oleoso comprende triglicéridos de cadena media, aceite de ricino, aceite de sésamo, PEG, poloxámero, SAIB o mezclas de los mismos.

De acuerdo con determinadas modalidades, el ingrediente activo terapéutico de testosterona, o mezcla de ingredientes activos, se selecciona de uno o más del grupo que consiste en los compuestos descritos por la Fórmula 1 anterior y como se describe en los Ejemplos 1 y 2.

De acuerdo con determinadas modalidades, el ingrediente activo terapéutico de testosterona se selecciona preferentemente del grupo que consiste en los compuestos descritos: propionato de testosterona, enantato de testosterona, cipionato de testosterona, undecanoato de testosterona y combinaciones o mezclas de los mismos.

De acuerdo con determinadas modalidades, un agente humectante o mezcla de agentes humectantes y/o un tensioactivo o mezcla de tensioactivos farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo que consiste en: un polisorbato, un aceite vegetal hidrogenado de polioxietileno, un aceite vegetal de polioxietileno; un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán; un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; un éster de ácido graso de poliglicerol; un polioxietilenglicérido; un esteroide de polioxietileno, o un derivado o análogo del mismo; una mezcla de reacción de polioles y al menos un miembro del grupo que consiste en ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, aceites fraccionados y esteroides; un succinato de tocoferil polietilenglicol; un éster de azúcar; un sucroglicérido; un alquilglucósido; un alquilmaltósido; un alquiltioglucoídos; un lauril macrogolglicérido; un polioxietileno alquil éter; un polioxietileno alquilfenol; un éster de ácido graso de polietilenglicol; un éster de ácido graso de polietilenglicol glicerol; un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán; un copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno tal como poloxámero-108, 188, 217, 238, 288, 338, 407,

124, 182, 183, 212, 331 o 335, y combinaciones o mezclas de los mismos; un tensioactivo hidrófilo iónico tal como dodecilsulfato de sodio o docusato de sodio; un ácido biliar; un ácido cólico; un ácido desoxicólico; un ácido quenodesoxicólico; sales de los mismos y combinaciones o mezclas de los mismos.

De acuerdo con determinadas modalidades, la formulación comprende además un agente modificador reológico (agente espesante). El agente espesante se añadiría preferentemente a la mayor parte de la fase líquida (aceite o agua) de la formulación. Para formulaciones en las que la fase mayoritaria es un aceite (con o sin una fase acuosa), los agentes espesantes farmacéuticamente aceptables se seleccionarían entre: sílice coloidal, silicatos, alúmina, un polímero de alto peso molecular o una sustancia sólida/cerosa, cera de abeja, alúmina, sílice, sílice coloidal, silicatos y ceras de alto punto de fusión, alcohol cetosteárilico y combinaciones o mezclas de los mismos. Para formulaciones donde la fase mayoritaria es acuosa, el espesante sería un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en: HPMC, HPC, sodio CMC, sodio CMC y MCC, gomas naturales como goma xantana, goma guar, goma arábiga, goma tragacanto, almidones como almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado y combinaciones o mezclas de los mismos. Pueden añadirse agentes espesantes a ambas fases en un sistema de fases mixtas.

De acuerdo con determinadas modalidades, una formulación que comprende agua puede comprender además un tensioactivo y un complemento osmótico.

De acuerdo con determinadas modalidades, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en: diestearato de glicol, trioleato de sorbitán, isoestearato de propilenglicol, estearato de glicol, sesquioleato de sorbitán, lecitina, oleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán NF, estearato de sorbitán, isoestearato de sorbitán, steareth-2, oleth-2, laurato de glicerilo, ceteth-2, dipolihidroxiestearato de PEG-30, estearato de glicerilo SE, estearato de sorbitán (y) cocoato de sacarosa, dilaurato de PEG-4, sesquistearato de metilglucosa, lecitina HLB (variable) dioleato de PEG-8, laurato de sorbitán, peroleato de sorbitán PEG-40, Labrafil M1944CS, laureth-4, PEG-7 Cocoato de glicerilo, glicéridos de almendra PEG-20, aceite de ricino hidrogenado PEG-25, estearamida MEA, estearato de glicerilo (y) estearato de PEG-100, Polisorbato 85, olivato de PEG-7, glucósido de cetearilo, estearamida MEA, oleato de PEG-8, diestearato de poligliceril-3 metilglucosa, oleth-10, oleth-10/polioxil 10 oleil éter NF, ceteth-10, laurato de PEG-8, cocamida MEA, polisorbato 60 NF, polisorbato 60, polisorbato 80, isosteareth-20, glicéridos de almendra PEG-60, sesquistearato de

glucosa de metilo PEG-20, cetareth-20, oleth-20, steareth-20, steareth-20, steareth-21, steareth-21, ceteth-20, steareth-100 y combinaciones o mezclas de los mismos.

De acuerdo con determinadas modalidades preferidas, el ingrediente activo terapéutico de testosterona es un éster de propionato de testosterona activo, el vehículo oleoso es aceite de ricino y los agentes humectantes son polioxilglicéridos de oleoilo. Opcionalmente, se usa sílice como espesante preferido.

Los compuestos útiles en esta invención son los de Fórmula (I), como se define en la presente descripción. Los derivados activos de éster de testosterona (3a-hidroxi-3b-metil-5a-prenan-20-ona) son compuestos preferidos. Como se mencionó anteriormente, también es útil un éster fisiológicamente escindible del grupo 3-hidroxi, especialmente de testosterona. Si bien los ácidos carboxílicos de los que pueden derivarse dichos ésteres se mencionaron de forma genérica anteriormente, la siguiente es una lista de ácidos carboxílicos útiles para formar los ésteres en la posición 3: ácido acético, ácido n-propiónico, ácido n-butírico, ácido t-butilcarboxílico, ácido n-pentanoico, ácido benzoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentilpropiónico, ácido undecanoico, ácido morfolinocarboxílico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido n-propenoico, ácido e-butenico y similares.

Las composiciones de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada que introduzca al paciente el(los) derivado(s) activo(s) de éster de testosterona en una forma soluble y, por lo tanto, supere la limitación de solubilidad de la testosterona. Las composiciones de la invención son profármacos y después de la administración, mediante la acción de hidrolasas o por hidrólisis natural, se convierten en testosterona. El modo de administración puede ser pernasal o intranasal.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen solventes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, conservantes, desintegrantes, agentes humectantes, tensioactivos, estabilizadores, antioxidantes, agentes colorantes, aromatizantes, edulcorantes y similares. Se pueden encontrar ejemplos de estos excipientes en la publicación estándar Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, Pa.-1995 ("el Remington"), que se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad. El experto en la técnica reconocerá que determinadas sustancias pueden actuar igualmente como agentes tensioactivos en una formulación y como agentes humectantes en otra. De acuerdo con la invención, se observa que cualquier agente en cualquiera de estas categorías puede usarse indistintamente en la otra categoría en dependencia de la naturaleza de la formulación.

Las formas de dosificación de acuerdo con la invención incluyen líquidos, aceites, emulsiones, emulsiones semisólidas, suspensiones, geles, cremas, ungüentos, sólidos, ceras, etc., que se pueden administrar por vía intranasal a un paciente. La forma de dosificación preferida es aquella que proporciona el fármaco al paciente de una manera eficaz y conveniente y también garantiza la seguridad y eficacia para la afección deseada.

La dosis preferida de un fármaco elegido dependerá tanto de la potencia del fármaco, del estado del paciente así como de la naturaleza de la afección a tratar. La composición deberá prescribirla un médico tratante, que tendrá en cuenta cualquier factor relevante, como la edad y el peso del paciente, la gravedad de los síntomas del paciente, el régimen de tratamiento y la vía de administración pernasal elegida.

En dependencia de la forma de dosificación y la vía de administración, la cantidad de ingrediente activo en la composición a administrar será suficiente para suministrar la cantidad deseada de ingrediente activo al sujeto en tratamiento, para aliviar la afección médica, es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz. Por lo tanto, otro aspecto de la invención es el uso de un componente de Fórmula (I) para preparar una composición útil para el tratamiento de la afección médica. El compuesto se prepara con un excipiente para formar una formulación aceptable y luego se añade una etiqueta que proporciona instrucciones para la administración.

Otro aspecto de esta invención es una composición farmacéutica adecuada para tratar una afección médica, cuya composición comprende un compuesto de Fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Generalmente, la cantidad del compuesto activo variará desde aproximadamente 1 miligramo (mg) hasta aproximadamente 135 mg por unidad de dosificación, preferentemente aproximadamente 2 mg-50 mg y con la máxima preferencia aproximadamente 5 mg-35 mg. En dependencia del tamaño de la forma de dosificación, el ingrediente activo puede variar entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 90 % en peso, preferentemente menos del 50 % en peso.

Por lo tanto, el porcentaje del ingrediente activo puede ser, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50 por ciento o cualquier porcentaje o intervalo intermedio según se desee. Mediante el uso de una forma de dosificación con el porcentaje de composición deseado, un médico experto en la técnica puede administrar suficiente para lograr de aproximadamente 0,1 mg/kilogramo (kg) de peso corporal en el sujeto a aproximadamente 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. La etiqueta que acompaña a la forma de dosificación proporcionará instrucciones para usar la composición para tratar la afección médica. El

tratamiento puede ser según sea necesario, agudo, subcrónico (por un período corto de tiempo) o crónico.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse para tratar varias afecciones. La dosis y la vía de administración preferidas pueden depender de la naturaleza de la afección a tratar. Las afecciones que pueden tratarse con ésteres de testosterona de acuerdo con la invención pueden incluir, sin limitación: hipogonadismo, ansiedad, miedo, disfunción sexual, cáncer, disminución del deseo sexual, libido, terapia de reemplazo de testosterona, testosterona baja, depresión, anemia, cáncer de próstata y cáncer de mama.

Los siguientes ejemplos se proporcionan como una guía para un profesional con experiencia en la técnica. Los ejemplos no deben interpretarse como limitantes de la invención, sino como ejemplos que simplemente proporcionan una metodología ilustrativa útil para comprender y poner en práctica la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Formulación de aproximadamente 14 % de cipionato de testosterona en aceite de ricino

Ingrediente	% p/p
Cipionato de testosterona	14,00
Aceite de ricino	82,00
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,00

El aceite de ricino (aproximadamente 82 partes) y los polioxilglicéridos de oleoilo (aproximadamente 4 partes) se mezclan bien. Se añade cipionato de testosterona (aproximadamente 14 partes) y se disuelve al mezclar para formar un gel transparente o una solución viscosa. La concentración equivalente de testosterona activa es aproximadamente del 9,8 %. Una sola dosis mediante el uso de una bomba de 125 µl (una pulsación en cada fosa nasal), proporcionará una dosis total de aproximadamente 24 mg de equivalente de testosterona o una dosis de aproximadamente 12 mg de equivalente de testosterona por fosa nasal.

Ejemplo 2. Formulación de aproximadamente 15 % de propionato de testosterona en aceite de ricino

Ingrediente	% p/p
Propionato de testosterona	15,00
Aceite de ricino	81,00
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,00

El aceite de ricino (81 partes) y los polioxilglicéridos de oleoilo (aproximadamente 4 partes) se mezclan bien. Se añade propionato de testosterona (aproximadamente 15 partes) y se disuelve al mezclar para formar un gel transparente o una solución viscosa. La concentración equivalente de testosterona activa es aproximadamente 12,9 %.

Ejemplo 3. Formulación de aproximadamente 30 % de enantato de testosterona en aceite de ricino

Ingrediente	% p/p
Enantato de testosterona	30,00
Aceite de ricino	66,00
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,00

El aceite de ricino (aproximadamente 66 partes) y los polioxilglicéridos de oleoilo (aproximadamente 4 partes) se mezclan bien. Se añade enantato de testosterona (aproximadamente 30 partes) y se disuelve al mezclar para formar un gel transparente o una solución viscosa. La concentración equivalente de testosterona activa es de aproximadamente 22,5 %.

Ejemplo 4. Formulación de aproximadamente 36 % de enantato de testosterona en aceite de ricino

Ingrediente	% p/p
Enantato de testosterona	36,3
Aceite de ricino	60,00
Polioxilglicéridos de oleoilo	3,7

El aceite de ricino (aproximadamente 60 partes) y los polioxilglicéridos de oleilo (aproximadamente 3,7 partes) se mezclan bien. Se añade enantato de testosterona (aproximadamente 36,3 partes) y se disuelve al mezclar para formar un gel transparente o una solución viscosa. La concentración equivalente de testosterona activa es aproximadamente del 26,1 %.

Ejemplo 5. Formulación de aproximadamente 36 % de enantato de testosterona en aceite de ricino

Ingrediente	% p/p
Enantato de testosterona	36,30
Aceite de ricino	58,60
Polioxilglicéridos de oleilo	2,55
Dióxido de silicio coloidal	2,55

Se dispersó dióxido de silicio coloidal (aproximadamente 4 partes) en aceite de ricino (aproximadamente 92 partes). Se añaden polioxilglicéridos de oleilo (aproximadamente 4 partes) y se mezcla para formar un gel uniforme. Se calientan las aproximadamente 63,7 partes de esta mezcla a aproximadamente 40 °C y se disuelve el enantato de testosterona (aproximadamente 36,3 partes) para formar un gel transparente. La concentración equivalente de testosterona activa es aproximadamente del 26,1 %.

Ejemplo 6. Formulación de mezcla de éster de testosterona en aceite de ricino

Ingrediente	% p/p
Cipionato de testosterona	4,90
Propionato de testosterona	4,90
Enantato de testosterona	20,00
Aceite de ricino	62,2
Polioxilglicéridos de oleilo	4,0
Dióxido de silicio coloidal	4,0

El dióxido de silicio coloidal (aproximadamente 4 partes) se dispersa en aceite de ricino (aproximadamente 62,2 partes). La mezcla se calienta a aproximadamente 40 °C y se añaden cipionato de testosterona (aproximadamente 4,9 partes), propionato de testosterona (aproximadamente 4,9 partes) y enantato de testosterona

(aproximadamente 20 partes) y se mezclan para formar una solución transparente. Se añaden polioxilglicéridos de oleoilo (aproximadamente 4 partes) y se mezclan para producir un gel uniforme. La concentración equivalente de testosterona activa es de aproximadamente 21,9 %.

Ejemplo 7. Formulación de aproximadamente 36 % de enantato de testosterona

Ingrediente	% p/p
Enantato de testosterona	36,30
Aceite de ricino	55,70
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,0
Dióxido de silicio coloidal	4,0

El dióxido de silicio coloidal (aproximadamente 4 partes) se dispersa en triglicéridos de cadena media (aproximadamente 55,7 partes). La mezcla se calienta a aproximadamente 40 °C y luego se disuelve enantato de testosterona (aproximadamente 36,3 partes) para formar una mezcla transparente. A continuación, se añaden polioxilglicéridos de oleoilo (aproximadamente 4 partes) y se mezclan para formar un gel transparente uniforme. La concentración equivalente de testosterona activa es aproximadamente 26,1 %.

Ejemplo 8. Formulación de aproximadamente 36 % de enantato de testosterona

Ingrediente	% p/p
Enantato de testosterona	36,30
Aceite de sésamo	55,70
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,0
Dióxido de silicio coloidal	4,0

El dióxido de silicio coloidal (aproximadamente 4 partes) se dispersa en aceite de sésamo (aproximadamente 55,7 partes). La mezcla se calienta a aproximadamente 40 °C y se añade el enantato de testosterona (aproximadamente 36,3 partes) para disolver y formar una mezcla transparente. Se añaden polioxilglicéridos de oleoilo (aproximadamente 4 partes) y se mezclan para formar un gel transparente uniforme. La concentración equivalente de testosterona activa es aproximadamente 26,1 %.

Ejemplo 9. Formulación de aproximadamente 36 % de enantato de testosterona

Ingrediente	% p/p
Enantato de testosterona	36,30
Aceite de ricino	20,00
Aceite de sésamo	15,70
Triglicéridos de cadena media	20,00
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,00
Dióxido de silicio coloidal	4,00

El dióxido de silicio coloidal (aproximadamente 4 partes) se dispersa en una mezcla de aceite de sésamo (aproximadamente 15,7 partes), triglicéridos de cadena media (aproximadamente 20 partes) y aceite de ricino (aproximadamente 20 partes). La mezcla se calienta a aproximadamente 40 °C y luego se añade enantato de testosterona (aproximadamente 36,3 partes) para disolver y formar una mezcla transparente. Se añaden polioxilglicéridos de oleoilo (aproximadamente 4 partes) y se mezclan para formar un gel transparente uniforme. La concentración equivalente de testosterona activa es aproximadamente 26,1 %.

Ejemplo 10. Formulación de mezcla de éster de testosterona

Ingrediente	% p/p
Cipionato de testosterona	4,90
Propionato de testosterona	4,90
Enantato de testosterona	20,00
Aceite de sésamo	15,70
Triglicéridos de cadena media	20,00
Aceite de ricino	62,2
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,0
Dióxido de silicio coloidal	4,0

El dióxido de silicio coloidal (aproximadamente 4 partes) se dispersa en una mezcla de aceite de sésamo (20 partes), triglicéridos de cadena media (21,2 partes) y aceite de ricino (aproximadamente 21 partes). La mezcla se calienta a aproximadamente 40 °C y luego se disuelven enantato de testosterona (aproximadamente 20 partes), propionato de testosterona (aproximadamente 4,9 partes) y cipionato de testosterona

(aproximadamente 4,9 partes) para formar una mezcla transparente. Se añaden polioxilglicéridos de oleoilo (aproximadamente 4 partes) y se mezclan para formar un gel transparente uniforme. La concentración equivalente de testosterona activa es de aproximadamente 21,9 %.

Ejemplo 11. Formulación en emulsión de ésteres de testosterona

Ingrediente	% p/p
Enantato de testosterona	36,30
Triglicéridos de cadena media	30,00
Aceite de ricino polioxil 35	2,00
Carbómero 971P	0,40
Agua purificada	31,30

Se mezclan triglicéridos de cadena media (aproximadamente 30 partes) y aceite de ricino polioxil 35 (aproximadamente 2 partes). La mezcla se calienta a aproximadamente 60 °C y luego se añade enantato de testosterona (aproximadamente 36,3 partes) y se disuelve para formar una solución aceitosa transparente. Por separado, el carbómero 971P (aproximadamente 0,4 partes) se dispersa en agua (aproximadamente 31,3 partes) a aproximadamente 65 °C. La solución de fármaco en fase oleosa se añade a la solución de fase acuosa y se emulsiona. El pH se ajusta con una solución de NaOH aproximadamente 1 N entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 7,5. La mezcla se enfría a temperatura ambiente con mezclado continuo para formar un gel acuoso opaco de color blanco. La concentración equivalente de testosterona activa es aproximadamente 26,1 %.

Ejemplo 12. Dispensador nasal que contiene testosterona

Ingrediente	% p/p
Propionato de testosterona	0,80
Aceite de ricino	91,20
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,00
Dióxido de silicio coloidal	4,00

El propionato de testosterona (0,80 partes) se disuelve en aceite de ricino (91,80 partes). En éste se dispersa dióxido de silicio coloidal (4 partes). Se añaden polioxilglicéridos de oleoilo (4 partes) y se mezclan para formar un gel uniforme. La

concentración equivalente de testosterona activa es de aproximadamente 0,67 %. Cuando se usa con una bomba de 75 µl, esto proporcionará una dosis de aproximadamente 0,5 mg por pulsación o una dosis total de aproximadamente 1 mg cuando se use en ambas fosas nasales.

Ejemplo 13. Enantato de testosterona para la disfunción sexual femenina

Ingrediente	% p/p
Enantato de testosterona	1,85
Aceite de ricino	92,15
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,00
Cera de abejas	2,00

Se disuelve cera de abejas (2 partes) en aceite de ricino (92,15 partes) a aproximadamente 60 °C. Se añaden polioxilglicéridos de oleoilo (4 partes) y se mezclan bien. Se disuelve enantato de testosterona (1,85 partes) para formar un gel uniforme. La concentración equivalente de testosterona activa es de aproximadamente el 1,4 %. Cuando se usa con una bomba de 75 µl (una pulsación en cada fosa nasal), esto proporcionará una dosis total de aproximadamente 2 mg de equivalente de testosterona o aproximadamente 1 mg de equivalente de testosterona por fosa nasal.

Ejemplo 14. Cipionato de testosterona para la disfunción sexual femenina

Ingrediente	% p/p
Cipionato de testosterona	4,77
Aceite de coco	93,23
Cera de abejas	2,00

Se mezcla cera de abejas (2 partes) con aceite de coco (93,23 partes) a unos 60 °C. Se añaden polioxilglicéridos de oleoilo (4 partes) y se mezclan bien. Se disuelve cipionato de testosterona (4,77 partes) para formar un gel uniforme. La concentración equivalente de testosterona activa es de aproximadamente 3,34 %. Cuando se usa con una bomba de 75 µl (una pulsación en cada fosa nasal), esto proporcionará una dosis total de aproximadamente 5 mg de equivalente de testosterona o aproximadamente 2,5 mg de equivalente de testosterona por fosa nasal.

Ejemplo 15. Gel de propionato de testosterona para disfunciones sexuales femeninas

Ingrediente	% p/p
Propionato de testosterona	4,00
Triglicéridos de cadena media	30,00
Aceite de ricino	30,00
Aceite de ricino polioxil 35	2,00
Carbómero 971P	0,40
Agua purificada	33,60
Solución de hidróxido de sodio 1 N	q.s. para pH 7,0

Se mezclan triglicéridos de cadena media (30 partes), aceite de ricino (30 partes) y aceite de ricino polioxil 35 (2 partes). La mezcla se calienta a aproximadamente 60 °C y luego se añade propionato de testosterona (4 partes) y se disuelve para formar una solución aceitosa transparente. Por separado, el carbómero 971P (0,4 partes) se dispersa en agua (31,3 partes) a aproximadamente 65 °C. La solución de fármaco en fase oleosa se añade a la fase acuosa y se emulsiona. El pH se ajusta con una solución de NaOH de aproximadamente 1 N hasta aproximadamente un pH de 6,5 a 7,5. La mezcla se enfría a temperatura ambiente con mezclado continuo para formar un gel acuoso opaco de color blanco. La concentración equivalente de testosterona activa es de aproximadamente 3,36 %. Cuando se usa con una bomba de 75 µl en ambas fosas nasales, proporciona una dosis total de aproximadamente 5 mg de equivalente de testosterona o aproximadamente 2,5 mg de equivalente de testosterona por fosa nasal.

Ejemplo 16. Enantato de testosterona para el tratamiento del cáncer de próstata

Ingrediente	% p/p
Enantato de testosterona	18,50
Aceite de ricino	73,50
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,0
Dióxido de silicio coloidal	4,0

Se dispersa dióxido de silicio coloidal (4 partes) en aceite de ricino (73,00 partes). La mezcla se calienta a aproximadamente 40 °C y luego se disuelve enantato de

testosterona (19,00 partes) para formar una mezcla transparente. A continuación, se añaden polioxilglicéridos de oleoilo (4 partes) y se mezclan para formar un gel transparente uniforme. La concentración equivalente de testosterona activa es de aproximadamente 13,67 %. Cuando se usa con una bomba de 125 µl (una pulsación en cada fosa nasal), proporcionará una dosis total de aproximadamente 33,5 mg de equivalente de testosterona o aproximadamente 16,75 mg de equivalente de testosterona por fosa nasal.

Ejemplo 17. Propionato de testosterona para el cáncer de próstata

Ingrediente	% p/p
Propionato de testosterona	10,50
Aceite de ricino	81,50
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,0
Dióxido de silicio coloidal	4,0

El dióxido de silicio coloidal (4 partes) se dispersa en aceite de ricino (81 partes). La mezcla se calienta a aproximadamente 40 °C y luego se disuelve propionato de testosterona (11 partes) para formar una mezcla transparente. A continuación, se añaden polioxilglicéridos de oleoilo (4 partes) y se mezclan para formar un gel transparente uniforme. La concentración equivalente de testosterona activa es de aproximadamente 9,2 %. Cuando se usa con una bomba de 125 µl (una pulsación en cada fosa nasal), proporcionará una dosis total de aproximadamente 22,6 mg de equivalente de testosterona o aproximadamente 11,3 mg de equivalente de testosterona por fosa nasal.

Ejemplo 18. Cipionato de testosterona para el cáncer de próstata

Ingrediente	% p/p
Cipionato de testosterona	6,50
Aceite de ricino	85,50
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,0
Dióxido de silicio coloidal	4,0

Se dispersa dióxido de silicio coloidal (4 partes) en aceite de ricino (85,5 partes). La mezcla se calienta a aproximadamente 40 °C y luego se disuelve propionato de testosterona (6,5 partes) para formar una mezcla transparente. A continuación, se

añaden polioxilglicéridos de oleoilo (4 partes) y se mezclan para formar un gel transparente uniforme. La concentración equivalente de testosterona activa es de aproximadamente 9,2 %. Cuando se usa con una bomba de 125 µl (una pulsación en cada fosa nasal), proporcionará una dosis total de aproximadamente 11 mg de equivalente de testosterona o aproximadamente 5,5 mg de equivalente de testosterona por fosa nasal.

Ejemplo 19. Mezcla de ésteres de testosterona para el cáncer de próstata

Ingrediente	% p/p
Cipionato de testosterona	6,00
Enantato de testosterona	6,00
Propionato de testosterona	6,00
Aceite de ricino	80,00
Polioxilglicéridos de oleoilo	4,0
Dióxido de silicio coloidal	4,0

El dióxido de silicio coloidal (4 partes) se dispersa en aceite de ricino (80 partes). La mezcla se calienta a aproximadamente 40 °C y luego se disuelven propionato de testosterona, cipionato de testosterona y enantato de testosterona (6 partes cada uno) para formar una mezcla transparente. A continuación, se añaden polioxilglicéridos de oleoilo (4 partes) y se mezclan para formar un gel transparente uniforme. La concentración equivalente de testosterona activa es aproximadamente 13,2 %. Cuando se usa con una bomba de 125 µl (una pulsación en cada fosa nasal), proporcionará una dosis total de aproximadamente 33 mg de equivalente de testosterona o aproximadamente 16,5 mg de equivalente de testosterona por fosa nasal.

Ejemplo 20. Dispensador nasal que contiene testosterona

La composición del Ejemplo 7 (éster de enantato de testosterona al 36,3 %) se carga en un dispensador nasal como se describe en la publicación de patente de EE. UU. No. 2017-0348276 A1 y luego se tapa y se sella. El dispensador nasal proporciona dosis de 125 µl en cada pulsación. Para uso en la nariz, esta forma de dosificación farmacéutica puede proporcionar aproximadamente 44,5 mg de éster de testosterona por pulsación (equivalente a una dosis de aproximadamente 32 mg de testosterona) cuando se administra en una fosa nasal. Aplicado en ambas fosas nasales, la dosis

total es de aproximadamente 89 mg de ésteres de testosterona (equivalente a una dosis total de aproximadamente 64 mg de testosterona).

Ejemplo 21. Farmacocinética

Se prepara una composición de acuerdo con el Ejemplo 12 y comprende una formulación de propionato de testosterona de aproximadamente 9 % en una mezcla de aceite de ricino, sílice y polioxilglicéridos de oleoilo contenidos en un dispensador nasal que suministra 125 μ l por pulsación, de modo que con cada pulsación se suministran aproximadamente 11 mg de propionato de testosterona (equivalente a aproximadamente 9,3 mg de testosterona). La composición se administra como una dosis única, una pulsación aplicada en cada fosa nasal, a un paciente con hipogonadismo para lograr una dosis total de aproximadamente 22 mg de propionato de testosterona (equivalente a aproximadamente 18,6 mg de testosterona). Se obtienen muestras de sangre antes de la dosis y luego aproximadamente a los 20, aproximadamente a los 40, aproximadamente a los 60, aproximadamente a los 80 y aproximadamente a los 100 minutos después de la dosis, seguidas de muestras de sangre adicionales aproximadamente a las 2 h, aproximadamente a las 4 h, aproximadamente a las 8 h, aproximadamente a las 12 h y aproximadamente a las 24 h.

Todas las publicaciones, incluidas todas y cada una de las patentes, solicitudes de patente, publicaciones de patentes de EE. UU. y publicaciones PCT, mencionadas en la presente descripción, se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad, como si cada una se hubiera publicado en su totalidad en la presente descripción.

Varias modificaciones y variaciones del método y sistema de la invención descritos serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance y espíritu de la invención. Aunque la invención se ha descrito en relación con modalidades preferidas específicas e ilustrativas, debe entenderse que la invención tal como se reivindica no debe limitarse indebidamente a tales modalidades ilustrativas específicas. De hecho, se pretende que varias modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.