

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej
Polskiej

(12) TŁUMACZENIE PATENTU EUROPEJSKIEGO

(19) PL (11) **PL/EP 1457208**

(96) Data i numer zgłoszenia patentu europejskiego:

15.03.2004 04075804.7

(97) O udzieleniu patentu europejskiego ogłoszono:

**16.08.2006 Europejski Biuletyn Patentowy 2006/33
EP 1457208 B1**

(13) **T3**

(51) Int. Cl.

**A61K31/56 (2006.01)
A61K31/565 (2006.01)
A61K31/568 (2006.01)
A61K47/14 (2006.01)
A61P15/08 (2006.01)
A61P5/26 (2006.01)**

(54) Tytuł wynalazku:

Sposoby i kompozycje farmaceutyczne do wiarygodnego osiągnięcia możliwego do zaakceptowania poziomu testosteronu w surowicy

(30) Pierwszeństwo:

DK20030000399 14.03.2003

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

15.09.2004 Europejski Biuletyn Patentowy 2004/38

(45) O złożeniu tłumaczenia patentu ogłoszono:

31.01.2007 Wiadomości Urzędu Patentowego 01/2007

(73) Uprawniony z patentu:

Schering Aktiengesellschaft, Berlin, DE

(72) Twórca (y) wynalazku:

**Hübler Doris, Schmieden, DE
Fricke Sabine, Jena, DE
Ingwersen Jan-Peter, Berlin, DE
Kuhn Wilhelm, Berlin, DE**

(74) Pełnomocnik:

**PolSERVICE Kancelaria Rzeczników Patentowych Sp. z o.o.
rzech. pat. Zofia Lipska-Trych
00-950 Warszawa
skr. poczt. 335**

PL/EP 1457208 T3

Uwaga:

W ciągu dziewięciu miesięcy od publikacji informacji o udzieleniu patentu europejskiego, każda osoba może wnieść do Europejskiego Urzędu Patentowego sprzeciw dotyczący udzielonego patentu europejskiego. Sprzeciw wnosi się w formie uzasadnionego na piśmie oświadczenia. Uważa się go za wniesiony dopiero z chwilą wniesienia opłaty za sprzeciw (Art. 99 (1) Konwencji o udzielaniu patentów europejskich).

Sposoby i kompozycje farmaceutyczne do wiarygodnego osiagnania
możliwego do zaakceptowania poziomu testosteronu w surowicy

Dziedzina wynalazku

Niniejszy wynalazek należy do dziedziny wytwarzania pre-
5 paratów farmaceutycznych, jak również do dziedziny zastosowa-
nia terapeutycznego hormonów w terapii hormonozastępczej
u mężczyzn i do zastosowania hormonów do antykoncepcji u mę-
czyzn. W szczególności, przedmiotem niniejszego wynalazku są
kompozycje estrów testosteronu w oleju rycynowym, które po
10 wstrzyknięciu domięśniowym pozwalają uzyskać wiarygodny i fi-
zjologicznie dopuszczalny poziom testosteronu w surowicy
przez długi czas.

Stan techniki

Preparaty testosteronu są od kilkudziesięciu lat stoso-
15 wane klinicznie do leczenia pierwotnej i wtórnej niedoczynno-
ści gonad u mężczyzn w celu uzyskania fizjologicznego poziomu
testosteronu i złagodzenia objawów niedoboru androgenów. Pre-
paraty testosteronu stosuje się ponadto w antykoncepcji u mę-
żczyzn jako jedyny środek terapeutyczny, w celu zahamowania
20 tworzenia się plemników, lub jako środek czynny w połączeniu
z progestynami lub innymi środkami hamującymi gonadotropiny.

Niedoczynność gonad u mężczyzn cechuje się niedostatecz-
nym wytwarzaniem testosteronu endogenego, co powoduje nie-

prawidłowo niski poziom testosteronu w krążeniu, to znaczy, poziom testosteronu w surowicy poniżej 10 nmol/l.

Niedoczynność gonad u mężczyzn można sklasyfikować w zależności od przyczyny, i podzielić na pierwotną i wtórną. 5 Niedoczynność gonad pierwotna, czyli taka, w której stwierdza się podwyższenie poziomu hormonów gonadotropowych, wrodzona lub nabyta, może być spowodowana niedoczynnością jąder wskutek wnetrostwa, obustronnego skręcenia jąder, zapalenia jądra/jąder; usunięciem jądra/jąder; zespołem Klinefeltera, 10 uszkodzeniem po chemioterapii lub uszkodzeniem toksycznym na skutek działania alkoholu lub metali ciężkich. Niedoczynność gonad wtórna, czyli taka, w której stwierdza się obniżenie poziomu hormonów gonadotropowych, wrodzona lub nabyta, może być spowodowana idiopatycznym niedoborem hormonu uwalniającego 15 gonadotropiny (GnRH) lub uszkodzeniem przysadki/podwzgórza przez guzy (na przykład nowotworowe), urazy lub napromienienie. W znakomitej większości przypadków niedoczynność gonad związana jest z pierwotnym zaburzeniem czynności jąder.

Obraz kliniczny niedoczynności gonad u dorosłych mężczyzn 20 bywa bardzo różny. Na przykład niedoborowi testosteronu towarzyszą objawy o różnym nasileniu, takie jak zaburzenia czynności seksualnych, zmniejszenie masy i siły mięśni, obniżenie nastroju i osteoporoza.

Obecnie stosowane standardowe sposoby leczenia są ukie- 25 runkowane na odtworzenie fizjologicznie istotnego poziomu testosteronu w surowicy; określenie to oznacza poziom wynoszący od około 12 nmol do około 36 nmol. W większości krajów świata standardem terapii hormonozastępczej w odniesieniu do testosteronu pozostaje wykonywanie domięśniowych wstrzyknięć es- 30 trów testosteronu, takich jak heptanian testosteronu lub cypionian testosteronu, co 2-3 tygodnie. Poza niewygodą, jaką jest częste zgłaszanie się do lekarza, chorzy skarżą się na zmienność samopoczucia, spowodowaną krótkotrwałymi fluktuacjami poziomu testosteronu w surowicy, wynikającymi z profilu 35 farmakokinetyki po wstrzyknięciu domięśniowym na przykład heptanianu testosteronu.

Od niedawna zainteresowanie wzbudza zastosowanie estrów testosteronu o dłuższym łańcuchu alifatycznym i(lub) większej hydrofobowości, takich jak undecylan testosteronu, ze względu na wydłużenie odstępu między wstrzyknięciami. Dłuższe odstępy między wstrzyknięciami są korzystne z punktu widzenia pacjenta.

Na przykład Zhang G. i wsp., 1998, opisują wstrzykiwanie kompozycji zawierających undecylan testosteronu w stężeniu 250 mg w 2 ml oleju z nasion herbacianych (tsubaki), tak żeby podać dawkę 500 mg lub 1000 mg undecylanu testosteronu (Zhang G. i wsp., A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men. *J. Andrology*, t. 19, nr 6, 1998). Publikacja Zhang G. i wsp., 1999, odnosi się do wstrzykiwalnego undecylanu testosteronu jako potencjalnego środka antykoncepcyjnego dla mężczyzn (Zhang G. i wsp., *J Clin Endocrin & Metabolism*, 1999, t. 84, nr 10, str. 3642-3646).

Ponadto, publikacja Behre i wsp., 1999, odnosi się do do stosowania w terapii hormonozastępczej preparatów undecylanu testosteronu, takich jak undecylan testosteronu 125 mg/ml w oleju z nasion herbacianych i undecylan testosteronu 250 mg/ml w oleju rycynowym (Behre i wsp., *Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. European J Endocrin*, 1999, 140, str. 414-419).

Sugerowano stosowanie domięśniowych wstrzyknięć 250 mg undecylanu testosteronu i 200 mg MPA co miesiąc jako środka antykoncepcyjnego dla mężczyzn (Chen Zhao-dian i wsp., *Clinical study of testosterone undecanoate compound on male contraception. J Clin Androl*, 1986, t. 1, wydanie 1, streszczenie).

Wang Lie-zhen i wsp. opisują terapię hormonozastępczą testosteronem z zastosowaniem comiesięcznych wstrzyknięć domięśniowych 250 mg undecylanu testosteronu (Wang Lie-zhen i wsp., *The therapeutic effect of domestically produced testo-*

sterone undecanoate in Klinefelter syndrome. *New Drugs Market* 8: 28-32, 1991).

W publikacji WO 95/12383 (zgłoszenie chińskie) opisano wstrzykiwalne kompozycje undecylanu testosteronu w olejach 5 roślinnych, dobranych z grupy obejmującej olej z nasion herbacianych, olej sezamowy, arachidowy, sojowy i oliwę z oliwek. Olej zawiera ewentualnie domieszkę benzoesu benzyłowego. Kompozycje wstrzykuje się co miesiąc przy stosowaniu jako środek antykoncepcyjny dla mężczyzn i przy stosowaniu jako terapia substytucyjna. 10

US 4 212 863 jest to patent dotyczący lipidowego preparatu steroidowego do podawania doustnego lub pozajelitowego w różnych nośnikach olejowych, ewentualnie z domieszką benzoesu benzyłowego, który, jak stwierdzono, zmniejsza lepkość 15 nośnika lipidowego i (lub) zwiększa rozpuszczalność.

Eckardstein i Niesclag, 2002, opisują leczenie mężczyzn z niedoczynnością gonad undecylanem testosteronu, przy czym możliwe jest uzyskanie fizjologicznie istotnego poziomu testosteronu przez długi czas po początkowym wstrzyknięciu 20 undecylanu testosteronu cztery razy w odstępach 6 tygodni - w późniejszym okresie wstrzyknięcia wykonuje się rzadziej (Eckardstein i Niesclag, *Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks*, *J Andrology*, t. 23, nr 3, 2002).

Wiadomo jednak, że terapie z użyciem estrów testosteronu, takich jak undecylan testosteronu, wymagają nadal ulepszeń w odniesieniu do uzyskiwania wiarygodnego poziomu testosteronu w surowicy w zakresie fizjologicznie dopuszczalnym, utrzymującego się przez długi czas. Istnieje potrzeba zapewnienia wiarygodnych standardów schematów leczenia, które 30 byłyby możliwe do przyjęcia dla licznej populacji mężczyzn wymagających takiej terapii, korzystnie, schematów niewymagających okresowej kontroli poziomu testosteronu w surowicy, i takich, w których warunki stanu równowagi dynamicznej uzyskuje się w krótszym czasie. 35

Krótki opis wynalazku

Przedmiotem niniejszego wynalazku są wstrzykiwalne kompozycje, zawierające długodziałające estry testosteronu do stosowania w terapii hormonozastępczej testosteronem. Po wstrzyknięciu kompozycji w krótkim czasie uzyskuje się fizjologicznie prawidłowy poziom testosteronu w surowicy. Ponadto, fizjologicznie prawidłowy poziom testosteronu w surowicy utrzymuje się przez długi czas i nie wykazuje fluktuacji sięgających zakresu odpowiadającego niedoczynności gonad. Kompozycje są przez długi czas stabilne chemicznie w odniesieniu do estru testosteronu, jak również stabilne fizycznie w odniesieniu do nośnika.

Według pierwszego aspektu niniejszego wynalazku, przedmiotem niniejszego wynalazku jest więc kompozycja przeznaczona do podawania przez wstrzyknięcie, na przykład wstrzyknięcie domięśniowe, zawierająca ester testosteronu, wybrany z grupy estrów, obejmującej nonanoniany, dekaniany, undecylany, dodekaniiany, tridekaniiany, tetradekaniiany i pentadekaniiany o łańcuchu liniowym i rozgałęzionym, oraz nośnik, zawierający olej rycynowy i współrozpuszczalnik.

Ponadto, według drugiego aspektu, przedmiotem niniejszego wynalazku jest sposób leczenia chorób i objawów związanych z niedoborem poziomu endogennego testosteronu u mężczyzny, na przykład sposoby leczenia pierwotnej i wtórnej niedoczynności gonad, chorób przysadki, objawów zaburzenia czynności seksualnych, objawów zmniejszenia masy i siły mięśni, objawów obniżenia nastroju lub objawów osteoporozy. Sposób obejmuje podawanie przez wstrzyknięcie estru testosteronu, dobraneo z grupy estrów obejmującej nonanoniany, dekaniany, undecylany, dodekaniiany, tridekaniiany, tetradekaniiany i pentadekaniiany o łańcuchu liniowym i rozgałęzionym, takie jak undecylan testosteronu, w określonym schemacie, który obejmuje:

i) fazę wstępną 2-4-krotnego wstrzyknięcia estru testosteronu w odstępie 4-8 tygodni pomiędzy wstrzyknięciami, przy

czym każda dawka jest równoważna terapeutycznie dawce undecylanu testosteronu od 500 mg do 2000 mg, i następnie

ii) fazę podtrzymującą, w której, po zakończeniu fazy wstępnej, wstrzykuje się ester testosteronu w odstępie co
5 najmniej 9 tygodni pomiędzy wstrzyknięciami, przy czym każda dawka jest równoważna terapeutycznie dawce undecylanu testosteronu od 500 mg do 2000 mg.

Dalsze aspekty odnoszą się do stosowania wyżej wymienionych kompozycji do antykoncepcji u samców.

10 Kolejne aspekty odnoszą się do zastosowania estru testosteronu, dobranego z grupy estrów obejmującej nonanoniany, dekaniany, undecylany, dodekaniany, tridekaniany, tetradekaniany i pentadekaniany o łańcuchu liniowym i rozgałęzionym do wytwarzania leku w postaci do podawania pozajelitowego, na
15 przykład w postaci do wstrzyknięć domięśniowych, przy czym lek ten zawiera ponadto nośnik, zawierający olej rycynowy i współrozpuszczalnik. Leki te przeznaczone są głównie do leczenia pierwotnej i wtórnej niedoczynności gonad u mężczyzn w przebiegu leczenia chorób i objawów związanych z niedoborem
20 testosteronu u mężczyzny, poddawanego terapii progestyną lub innym środkiem hamującym gonadotropiny.

Szczegółowy opis wynalazku

Przedmiotem niniejszego wynalazku są standardowe sposoby, pozwalające uzyskać korzystny profil farmakokinetyczny
25 testosteronu *in vivo*. Po rozpoczęciu leczenia preparatami testosteronu według niniejszego wynalazku szybko uzyskuje się fizjologicznie prawidłowy poziom testosteronu w surowicy; wiarygodny poziom testosteronu w surowicy utrzymuje się przez
30 długi czas. Korzystnie, standardowe sposoby, opisywane w niniejszym zgłoszeniu, umożliwiają znamienne wydłużenie odstępów między wstrzyknięciami i nie ma niezbędnej potrzeby kontrolowania poziomu testosteronu w surowicy.

Według niniejszego wynalazku sposób standardowy obejmuje łączenie korzystnego preparatu kompozycji zawierającej wolno
35 ulegające rozpadowi estry testosteronu, takie jak undecylan

testosteronu, i korzystnych schematów wstrzyknięć ściśle określonych dawek takich estrów testosteronu.

Bez trzymania się jednej określonej teorii można stwierdzić, że na profil farmakokinetyczny wstrzykiwanego domięśniowo estru testosteronu będzie wpływać wiele parametrów, 5 zwłaszcza jeżeli pożądanym jest efekt depot. Efekt depot można zwykle osiągnąć przez wybranie estru testosteronu, który po dostaniu się do krwiobiegu powoli ulega rozpadowi do testosteronu wolnego. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na efekt 10 depot jest prędkość dyfuzji estru testosteronu z miejsc wstrzyknięć do krwiobiegu. Prędkość dyfuzji może zależeć od wstrzykniętej dawki i objętości, jako że uważa się, że gradient stężenia testosteronu w miejscu podania wpływa na prędkość dyfuzji. Ponadto na prędkość dyfuzji estrów 15 testosteronu z nośnika do tkanek otaczających i na prędkość ich wchłaniania do krwiobiegu będzie również wpływać typ nośnika, wstrzykniętego razem z estrem testosteronu. Należy zatem uwzględnić współczynnik podziału (współczynnik podziału n-oktanol-woda) estru testosteronu w nośniku, jak również 20 lepkość nośnika, w celu dostosowania efektu depot po domięśniowym wstrzyknięciu estrów testosteronu.

Ponadto, ze względu na bezpieczeństwo i wygodę, ester testosteronu powinien być odpowiednio rozpuszczony w nośniku. Często nie można przewidzieć, jaki rodzaj nośników zarówno 25 rozpuszczał ester testosteronu, jak i umożliwiał uzyskanie niezbędnego efektu depot. Konieczne może być zatem zastosowanie mieszanin różnych rozpuszczalników, chociaż jest to niekorzystne z punktu widzenia wytwarzania.

Autorzy niniejszego wynalazku stwierdzili, że skuteczny 30 efekt depot *in vivo* w odniesieniu do estrów testosteronu, takich jak undecylan testosteronu, uzyskuje się po domięśniowym wstrzyknięciu estrów testosteronu w nośniku, zawierającym olej rycynowy i odpowiedni współrozpuszczalnik. Współrozpuszczalnik może obniżać lepkość oleju rycynowego i w ten 35 sposób rozwiązywać problem dużej lepkości oleju rycynowego przy jego wstrzykiwaniu. Z drugiej strony, współrozpuszczal-

nik może zwiększać prędkość dyfuzji estru testosteronu, powodując zmniejszenie efektu depot po wstrzyknięciu domięśniowym.

Jak widać, pierwszy aspekt wynalazku odnosi się do kompozycji, zawierającej ester testosteronu, wybrany z grupy estrów obejmującej nonanoniany, dekaniany, undecylany, dodekaniany, tridekaniany, tetradekaniany i pentadekaniany o łańcuchu liniowym i rozgałęzionym oraz nośnik, zawierający olej rycynowy i współrozpuszczalnik.

Kompozycja wytwarzana jest w postaci do podawania pozajelitowego, korzystnie do podawania we wstrzyknięciach domięśniowych.

W korzystnych wykonaniach wynalazku, ester testosteronu wybiera się spośród estrów, w których grupę estrową stanowi nonanonian, dekanian, undecylan, dodekanian, tridekaniany, tetradekanian lub pentadekanian. Korzystnie, grupa estrowa może znajdować się w pozycji 17β cząsteczki testosteronu. W korzystnym wykonaniu, estrem testosteronu jest undecylan testosteronu, ester testosteronu z alifatycznym łańcuchem bocznym w pozycji 17β . Jego nazwa chemiczna to undecylan 17β -hydroksyandrogenonu-3,4.

Termin „olej rycynowy” ma oznaczać olej rycynowy oczyszczony do podawania pozajelitowego, jak to na przykład opisano w DAB, przy czym olej rycynowy dostarcza się w postaci bez przeciwutleniaczy i wytwarza się go z pierwszego tłoczenia rącznika pospolitego, bez stosowania procesów ekstrakcji. Należy również rozumieć, że olej rycynowy nie jest uwodorniony lub przynajmniej w części nie jest uwodorniony. W niektórych wykonaniach, mniejsza część podwójnych wiązań może być uwodorniona. Na przykład, uwodornione może być mniej niż 20% wagowo podwójnych wiązań, korzystnie, uwodornione może być mniej niż 10% wagowo, korzystnie mniej niż 5% wagowo, jeszcze korzystnie mniej niż 2% wagowo i najkorzystnie mniej niż 1% wagowo podwójnych wiązań. Olej rycynowy w temperaturze pokojowej jest cieczą.

Jak to stwierdzono, współrozpuszczalnik nośnika jest, przynajmniej częściowo, zasadniczym elementem kompozycji według niniejszego wynalazku. Takie współrozpuszczalniki można ogólnie określić w odniesieniu do ich zdolności do zmniejszenia lepkości oleju rycynowego, mierzonej lepkościomierzem Höpplera.

Wstrzyknięcia nośników o dużej lepkości, takich jak olej rycynowy, wiążą się z ograniczeniami technicznymi dotyczącymi wielkości cewnika, ze względu na opór nośnika przy przechodzeniu przez cewnik. Często zaleca się utrzymywanie lepkości roztworu do wstrzyknięć poniżej 100 mPas. W niektórych przypadkach lepkość produktu końcowego, gotowego do wstrzyknięcia, takiego jak produkt rozprowadzony w nośniku, może wynosić na przykład poniżej 100 mPas, na przykład 90 mPas, 80 mPas, 70 mPas w temperaturze pokojowej. W niektórych wykonaniach lepkość nośnika wynosi poniżej 60 mPas, 50 mPas, 40 mPas lub 30 mPas w temperaturze pokojowej.

I tak, korzystnymi wykonaniami wynalazku są wykonania, w których współrozpuszczalnik dobiera się spośród substancji, które, po zmieszaniu z olejem rycynowym w stosunku objętościowym olej:współrozpuszczalnik wynoszącym od 1:0,2 do 1:3, powodują zmniejszenie lepkości z 950-1100 mPas do 20 mPas w temperaturze pokojowej. Korzystnie, współrozpuszczalnik wybiera się spośród substancji, które powodują zmniejszenie lepkości z 950-1100 mPas do około 80-100 mPas po zmieszaniu współrozpuszczalnika z olejem rycynowym w stosunku objętościowym olej:współrozpuszczalnik wynoszącym od około 1:1 do 1:3. Lepkość nośnika można oznaczyć lepkościomierzem typu Höpplera. Lepkościomierz typu Höpplera składa się z nachylonej rurki szklanej, wewnątrz której, przez ciecz, której lepkość jest mierzona, ześlizguje się kulka o znanej gęstości, masie i średnicy; mierzy się czas opadania kulki. Lepkość mierzy się w ustalonej temperaturze, często w temperaturze pokojowej, na przykład 20°C lub 25°C. Pomiary powtarza się, aż uzyska się niezmiennie wartości.

Współrozpuszczalnik może cechować się zdolnością do zmniejszania lepkości nośnika, takiego jak olej rycynowy, rozpuszczalnika, w sposób zależny od stosunku.

W jednym z korzystnych wykonania wynalazku lepkość miesza-
5 niny oleju rycynowego i współrozpuszczalnika w stosunku obję-
tościowym od 1:0,1 do 1:1,7 zmniejsza się z 60% do 5% lep-
kości oleju rycynowego.

W korzystnym wykonaniu wynalazku lepkość mieszaniny ole-
ju rycynowego i współrozpuszczalnika w stosunku objętościowym
10 1:0,02 objętościowo zmniejsza się o około 10% w stosunku do
lepkości oleju rycynowego. W różnych innych wykonaniach, gdy
stosunek między olejem a współrozpuszczalnikiem wynosi 1:0,04
objętościowo, lepkość zmniejsza się o 20% w stosunku do lep-
kości oleju rycynowego, gdy stosunek między olejem a współ-
15 rozpuszczalnikiem wynosi 1:0,08 objętościowo, lepkość zmniej-
sza się o 25%, gdy stosunek między olejem a współrozpuszczal-
nikiem wynosi 1:0,1 objętościowo, lepkość zmniejsza się
o 40%, gdy stosunek między olejem a współrozpuszczalnikiem
wynosi 1:0,2 objętościowo, lepkość zmniejsza się o 50%, gdy
20 stosunek między olejem a współrozpuszczalnikiem wynosi 1:0,35
objętościowo, lepkość zmniejsza się o 75%, gdy stosunek mię-
dzy olejem a współrozpuszczalnikiem wynosi 1:0,5 objętościo-
wo, lepkość zmniejsza się o 80%, gdy stosunek między olejem
a współrozpuszczalnikiem wynosi 1:1 objętościowo, lepkość
25 zmniejsza się o 90% lub gdy stosunek między olejem a współ-
rozpuszczalnikiem wynosi 1:1,6 objętościowo, lepkość zmniej-
sza się o 95%.

W innym korzystnym wykonaniu, lepkość kompozycji wynosi
poniżej 100 mPas. Ponadto, w niektórych wykonaniach lepkość
30 nośnika, takiego jak mieszanina oleju rycynowego i współroz-
puszczalnika, takiego jak benzoesan benzyłowy, wynosi poniżej
90 mPas, lepkość nośnika wynosi około 60-100 mPas, na przy-
kład 70-100 mPas, na przykład 80-90 mPas w temperaturze poko-
jowej (od 20°C do 25°C).

35 Jak wspomniano, lepkość wstrzykiwanego nośnika może de-
terminować profil farmakokinetyczny wstrzykiwanej substancji.

Tak więc w celu wytworzenia produktu końcowego o odpowiednim efekcie depot *in vivo*, stosuje się olej rycynowy i współrozpuszczalnik w stosunku objętościowym od 1:0,2 do 1:3, na przykład od 1:0,5 do 1:3 lub od 0:75 do 1:2,5. Korzystnie, 5 stosunek objętościowy pozostaje w zakresie od 1:1 do 1:2.

W korzystnych wykonaniach wynalazku współrozpuszczalnikiem jest benzoesan benzyłowy. W zasadzie można stosować inne typy współrozpuszczalników w połączeniu z olejem rycynowym, na przykład etanol lub alkohol benzyłowy. Korzystnymi współ- 10 rozpuszczalnikami według niniejszego wynalazku są substancje zdolne do rozpuszczania estrów testosteronu i mieszalne z olejem rycynowym. Szczególnie korzystne są współrozpuszczalniki mogące rozpuścić około 100-500 mg, na przykład 250 mg undecylanu testosteronu w 1 ml współrozpuszczalnika w czasie 15 50 minut w temperaturze 40°C lub w czasie 20 minut w temperaturze 60°C.

Dodanie współrozpuszczalnika do nośnika z olejem rycynowym może wpływać na rozpuszczalność estrów testosteronu. Być może można rozpuszczalność ulepszyć. I tak, w niektórych wy- 20 konaniach, ester testosteronu jest całkowicie rozpuszczony w kompozycji, a w innych wykonaniach ester testosteronu jest częściowo rozproszony w kompozycji. Korzystnie, estry testosteronu są w pełni rozpuszczone w nośniku. Oznacza to, że w rentgenowskiej analizie dyfrakcyjnej nie wykrywa się 25 cząstek testosteronu.

Przedmiotem niniejszego wynalazku są kompozycje, w których współrozpuszczalnik jest obecny w nośniku w stężeniu od 55 do 85% obj.

Innymi słowy, nośnik zawiera olej rycynowy w stężeniu 30 objętościowym wynoszącym od 25 do 45% objętościowo lub od 25 do 40% objętościowo.

Należy rozumieć, że kompozycja ma celowo nie zawierać innego oleju roślinnego, takiego jak na przykład olej z nasion herbacianych. Oznacza to, że olej rycynowy jest jedynym 35 olejem roślinnym obecnym w kompozycji, lub że olej rycynowy stanowi co najmniej 50% objętościowo całej zawartości oleju

roślinnego w nośniku, na przykład co najmniej 60%, 70%, 80% lub 90% objętościowo.

Ogólnie uważa się, że niezbędne stężenie współrozpuszczalnika zależy od wielu czynników, takich jak i) ilość estru 5 testosteronu w nośniku do wstrzyknięć, ii) wymagane zmniejszenie lepkości i iii) właściwości uwalniania nośnika preparatu do wstrzyknięć w odniesieniu do estru testosteronu w miejscu wstrzyknięcia (prędkości dyfuzji). W korzystnych wykonaniach wynalazku, współrozpuszczalnik stanowi co naj- 10 mniej 50% obj. Korzystnie, współrozpuszczalnik obecny jest w ilości od około 40 do około 80% obj. nośnika, na przykład od około 50 do 70% obj., najkorzystniej współrozpuszczalnik obecny jest w ilości od około 55 do 65% obj. nośnika.

W niektórych wykonaniach wynalazku stężenie współrozpuszczalnika w nośniku należy ograniczyć w celu zmniejszenia 15 prędkości dyfuzji estrów testosteronu, na przykład w miejscu wstrzyknięcia. Dlatego też w niektórych wykonaniach stężenie współrozpuszczalnika w nośniku powinno wynosić poniżej 75% obj.

20 Wiadomo, że objętość wstrzyknięcia domięśniowego wpływa na prędkość uwalniania związku czynnego z nośnika. Uważa się, że objętość 5 ml jest maksymalną objętością, którą można podać w pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym do jednego miejsca wstrzyknięcia. Jeżeli konieczne jest domięśniowe wstrzyk- 25 nięcie objętości większej niż 5 ml, objętość wstrzykiwaną należy podzielić na dwa lub więcej niż dwa oddzielne wstrzyknięcia i podać je w różne miejsca. Wielokrotne wstrzyknięcia w celu podania jednej dawki są jednak ogólnie niekorzystne ze względu na niewygodę dla pacjenta.

30 Wstrzyknięcie pojedynczej dawki do jednego miejsca wstrzyknięcia jest bardzo korzystne w zakresie kontrolowania prędkości uwalniania związku czynnego, w odróżnieniu od wielokrotnych wstrzyknięć podzielonych pojedynczych dawek. Przedmiotem niniejszego wynalazku są schematy wstrzyknięć, 35 w których pojedynczą dawkę estru testosteronu dzieli się na nie więcej niż dwa oddzielne wstrzyknięcia, podawane do jed-

nego lub więcej niż jednego miejsca wstrzyknięcia. Najkorzystniej, pojedynczą dawkę estru testosteronu podaje się w postaci jednego pojedynczego wstrzyknięcia do jednego miejsca wstrzyknięcia. Dlatego też w korzystnych wykonaniach wynalazku dawkę estru testosteronu podaje się w postaci pojedynczego wstrzyknięcia do jednego miejsca wstrzyknięcia, przy czym wstrzykuje się objętość 1-5 ml, korzystnie, 1-4 ml, na przykład 1,5-4 ml. Korzystna objętość wstrzyknięcia, służąca zapewnieniu powtarzalnej objętości podawanej dawki i jednolitego uwalniania estrów testosteronu, wynosi poniżej 5 ml, na przykład około 5 ml, około 4 ml, około 3 ml, około 2 ml i około 1 ml.

W celu stosowania pojedynczych wstrzyknięć i małych objętości wstrzyknięć, stężenie estrów testosteronu w kompozycjach musi być względnie wysokie. I tak, ester testosteronu, taki jak undecylan testosteronu, obecny jest w stężeniu od 100 mg do 1000 mg na ml nośnika. W jeszcze korzystniejszym wykonaniu, ester testosteronu, taki jak undecylan testosteronu, obecny jest w stężeniu od 130 do 750 mg na ml nośnika, korzystniej, od 150 do 500 mg na ml, najkorzystniej od 175 do 400 mg na ml, na przykład około 250 mg/ml nośnika.

Kompozycję można, korzystnie, wytwarzać w postaci dawek jednostkowych, na przykład dawek jednostkowych przeznaczonych do podawania jako pojedyncze dawki. W takich wykonaniach ester testosteronu, na przykład undecylan testosteronu, obecny jest w dawce od 500 do 4000 mg, korzystnie od 500 do 3000 mg, korzystniej od 750 mg do 2000 mg, najkorzystniej od 750 mg do 1500 mg, na przykład 1000 mg.

Kompozycje według niniejszego wynalazku zawierają ponadto kolejny środek terapeutycznie czynny, taki jak progestyna i (lub) inny środek hamujący gonadotropiny, inny niż ester testosteronu.

W rozumieniu niniejszego opisu, termin „progestyna” obejmuje wszystkie związki o aktywności progestynowej, takie jak cyproteron, drospirenon, etonogestrel, dezogestrel, gestoden, lewonorgestrel, noretysterony, norgestymat, noretyn-

dron, octan noretyndronu, noretynodrel, norgestymat, norgestrel, medrogeston, octan medroksyprogesteronu i progesteron.

Kompozycje według niniejszego wynalazku są chemicznie stabilne w odniesieniu do estrów testosteronu. Oznacza to, że nie wykrywa się produktów rozpadu po długim okresie przechowywania (na przykład po 7 tygodniach lub 17 tygodniach lub nawet dłuższym czasie) w warunkach, o których skądinąd wiadomo, że przyśpieszają procesy rozpadu, takich jak zmiany temperatury, wysoka i niska temperatura, zmienna wilgotność względna. Na przykład, po przechowywaniu kompozycji przez co najmniej 7 tygodni, na przykład przez 16 lub 17 tygodni, przez 6 miesięcy lub przez 9 lub 12 miesięcy w temperaturze 40° i 25% wilgotności względnej w ciemności obecne jest poniżej 1% wagowo produktów rozpadu testosteronu. Korzystnie, po przechowywaniu w wyżej opisanych warunkach obecne jest mniej niż 0,5% wagowo, na przykład mniej niż 0,2% wagowo produktów rozpadu testosteronu.

Ponadto, również nośnik, zawierający olej rycynowy i benzoesan benzyłowy jest wysoce stabilny, to znaczy po przechowywaniu kompozycji przez długi czas w różnej temperaturze nie obserwuje się sublimatu roztworu.

Kompozycje według niniejszego wynalazku można wytwarzać sposobami znanymi specjalistom.

Pierwszym etapem w wytwarzaniu kompozycji według niniejszego wynalazku jest rozpuszczenie estru testosteronu we współrozpuszczalniku. Następnie roztwór undecylanu testosteronu/współrozpuszczalnika łączy się z olejem rycynowym. Ostatecznie uzyskany roztwór można filtrować przez filtr 0,2 µm, ewentualnie zaopatrzony na przykład w butelki ze szkła bursztynowego, przed ostatecznym wyjałowieniem w temperaturze 180°C przez 3 godziny.

Ponadto zgodnie z niniejszym zgłoszeniem, jeżeli ester testosteronu jest rozpuszczony, może również zawierać jedną lub więcej niż jedną zaróbkę, taką jak środki konserwujące, stabilizujące, inne współrozpuszczalniki i przeciwutleniacze. Korzystne nośniki są jałowe, apirogenne i wolne od cząstek.

Jak stwierdzono powyżej, autorzy niniejszego wynalazku opracowali preparat estrów testosteronu, wykazujący ulepszone właściwości profilu farmakokinetyki testosteronu we krwi poprzez

- 5 • wybranie odpowiedniego nośnika do wstrzyknięć estrów testosteronu, umożliwiającego powolną dyfuzję estrów testosteronu z miejsca wstrzyknięcia i powolny rozpad estru testosteronu do wolnego testosteronu we krwi
- 10 • wybranie prostego i pewnego schematu podawania takich kompozycji w leczeniu chorób i objawów związanych z niedoborem endogennego testosteronu u mężczyzn.

I tak, kolejny aspekt wynalazku dotyczy sposobu leczenia 15 chorób i objawów, związanych z niedoborem endogennego testosteronu u mężczyzn i innych samców ssaków, obejmującego podawanie przez wstrzyknięcie, na przykład wstrzyknięcie domięśniowe, estru testosteronu dobraneo z grupy obejmującej nonanony, dekanony, undecylony, dodekanony, tridekanony, 20 tetradekanony i pentadekanony o łańcuchu liniowym i rozgałęzionym, przy czym sposób ten ponadto obejmuje:

i) fazę wstępną 2-4-krotnego wstrzyknięcia estru testosteronu w odstępie 4-10 tygodni pomiędzy wstrzyknięciami, przy czym każda dawka jest równoważna terapeutycznie dawce 25 undecylanu testosteronu od 500 mg do 2000 mg, i następnie

ii) fazę podtrzymującą, w której, po zakończeniu fazy wstępnej, wstrzykuje się pojedyncze dawki estru testosteronu w odstępie co najmniej 9 tygodni pomiędzy wstrzyknięciami, przy czym każda dawka jest równoważna terapeutycznie dawce 30 undecylanu testosteronu od 500 mg do 2000 mg.

Określenie „równoważna terapeutycznie” ma oznaczać dawkę dowolnego estru testosteronu według niniejszego wynalazku w odniesieniu do terapeutycznie odpowiedniej dawki undecylanu testosteronu. Na przykład wykazano, że terapeutycznie odpowiednia dawka undecylanu testosteronu przy przywracaniu po- 35

ziomu testosteronu we krwi do wartości 12-35 nmol/ml wynosi około 1000 mg; dawka dowolnego estru testosteronu według wynalazku będzie dawką pozwalającą uzyskać taki sam efekt, jak undecylan testosteronu.

5 Termin „podawanie we wstrzyknięciu” ma obejmować każdą postać wstrzyknięcia do mięśnia i wstrzyknięcia podskórnego. Korzystną postacią wstrzyknięcia jest wstrzyknięcie domięśniowe.

10 Korzystnie, faza wstępna polega na wykonaniu 2 lub 3 wstrzyknięć estru testosteronu, na przykład undecylanu testosteronu, co 4-8 tygodni. W najkorzystniejszym wykonaniu faza wstępna polega na wykonaniu 2 wstrzyknięć pojedynczej dawki estru testosteronu w odstępie 4-10 tygodni. W korzystnych wykonaniach odstęp między wstrzyknięciami wynosi 6 tygo-
15 dni.

W kolejnych aspektach, przedmiotem niniejszego wynalazku jest zastosowanie estru testosteronu dobraneo z grupy obejmującej nonanoniany, dekaniany, undecylany, dodekaniany, tri-
20 dekaniany, tetradekaniany i pentadekaniany o łańcuchu liniowym i rozgałęzionym do wytwarzania leku do leczenia pierwotnej i wtórnej niedoczynności gonad u mężczyzny, przy czym lek wytwarza się w postaci przeznaczonej do podawania przez wstrzyknięcie i zawiera on ponadto nośnik, zawierający olej rycynowy i współrozpuszczalnik.

25 Twórcy niniejszego wynalazku dostarczają w niniejszym zgłoszeniu dowodów na to, że zastosowanie odstępu 6 tygodni między wstrzyknięciem pierwszej dawki a wstrzyknięciem drugiej dawki pozwala na skrócenie czasu do uzyskania stanu równowagi dynamicznej. I tak faza podtrzymująca może rozpocząć
30 się już po 6 tygodniach terapii. Jak to pokazano dalej w niniejszym opisie, późniejsze wstrzyknięcia undecylanu testosteronu można wykonywać co 10 tygodni lub co 12 tygodni, tak aby osiągnąć poziom testosteronu w surowicy utrzymujący się stabilnie w zakresie wartości prawidłowych, czyli od 10 do 35
35 nmol/l, w ciągu całego okresu między wstrzyknięciami. W ten sposób odkryto schemat wstrzyknięć, pozwalający uzyskać wia-

rygodny poziom testosteronu w surowicy, wynoszący od 10 do 35 nmol/l.

Profil farmakokinetyczny kompozycji według niniejszego wynalazku umożliwia wydłużenie odstępów między wstrzyknięciami po pierwszorazowym osiągnięciu warunków równowagi dynamicznej. I tak, w korzystnym wykonaniu niniejszego wynalazku, faza podtrzymująca polega na tym, że kolejne wstrzyknięcia prowadzi się w odstępach co 10 tygodni, korzystnie, w odstępach co 11 tygodni, na przykład w odstępach co 12, 13, 14, 15 i 16 tygodni między kolejnymi wstrzyknięciami kompozycji według niniejszego wynalazku.

Rzeczywista wstrzykiwana dawka estru testosteronu będzie również modyfikować efekt depot kompozycji według niniejszego wynalazku. I tak, w korzystnych wykonaniach wynalazku, wstrzykiwana pojedyncza dawka estru testosteronu jest ilością równoważną terapeutycznie pojedynczej dawce undecylanu testosteronu wynoszącej od 750 mg do 1500 mg. Korzystnie, wstrzykuje się pojedynczą dawkę 1000 mg undecylanu testosteronu lub jakkolwiek terapeutycznie równoważną dawkę innego undecylanu testosteronu według niniejszego wynalazku.

Jak można wywnioskować, pojedyncze dawki określone powyżej, na przykład dawki wstrzykiwane w fazie wstępnej i dawki wstrzykiwane w fazie podtrzymującej, mogą być podobne lub różne. I tak, w niektórych wykonaniach wynalazku dawki wstrzykiwane w fazie wstępnej zawierają taką samą ilość estru testosteronu. W innych wykonaniach, dawki wstrzykiwane w fazie wstępnej zmieniają się z jednego wstrzyknięcia na drugie. Podobnie, w niektórych wykonaniach dawki wstrzykiwane w fazie podtrzymującej są podobne przez cały czas trwania tej fazy lub mogą się zmieniać. Oczywiście, dawki stosowane w fazie wstępnej mogą różnić się od dawek stosowanych w fazie podtrzymującej. Korzystnie jednak dawki estrów testosteronu wstrzykiwane w fazie wstępnej i w fazie podtrzymującej zawierają taką samą ilość estru testosteronu.

Jak to wspomniano powyżej, przedmiotem niniejszego wynalazku jest sposób leczenia chorób i objawów związanych z nie-

doborem testosteronu endogennego u mężczyzny lub innego samca ssaka. W rozumieniu niniejszego opisu niedobór (niedostateczny poziom) testosteronu u mężczyzny, na przykład u mężczyzny z niedoczynnością gonad, definiuje się jako poziom testosteronu w surowicy poniżej 10 lub 9 nmol/l.

W jednym z wykonan wynalazku niedobór testosteronu endogennego może być spowodowany leczeniem progestynami lub środkami hamującymi gonadotropiny. I tak, sposoby leczenia niedoboru testosteronu endogennego u samca mogą obejmować sposoby antykoncepcji u samców. Tak więc, w niektórych wykonaniach wynalazku, sposoby leczenia i ich zastosowanie są ukierunkowane na antykoncepcję u samców, ewentualnie w sytuacjach, w których część leczenia stanowi podawanie progestyny lub środka hamującego gonadotropiny.

Tak więc w kolejnych aspektach przedmiotem niniejszego wynalazku jest zastosowanie estru testosteronu, wybranego z grupy obejmującej nonanoniary, dekaniany, undecylany, dodekaniany, tridekaniany, tetradekaniany i pentadekaniany o łańcuchu liniowym i rozgałęzionym, do wytwarzania leku do leczenia chorób i objawów związanych z niedoborem testosteronu u mężczyzny poddawanego terapii progestyną lub innym środkiem hamującym gonadotropiny, przy czym lek ten jest przeznaczony do podawania w postaci wstrzyknięć, na przykład wstrzyknięć domięśniowych, i ester testosteronu, na przykład undecylan testosteronu, znajduje się w nośniku zawierającym olej rycynowy i współrozpuszczalnik.

Ogólnie, przedmiotem niniejszego wynalazku jest zastosowanie kompozycji zdefiniowanej w niniejszym zgłoszeniu do antykoncepcji u mężczyzn lub do leczenia chorób i objawów związanych z niedoborem testosteronu endogennego u mężczyzn.

Ogólnie rzecz ujmując, choroby i objawy niedoboru testosteronu endogennego u mężczyzny mogą powodować zaburzenia czynności seksualnych, zmniejszenie masy i siły mięśni, obniżenie nastroju i (lub) osteoporozę.

Choroby, których dotyczy niniejsze zgłoszenie, związane są ogólnie z pierwotną lub wtórną niedoczynnością gonad

i chorobami przysadki. I tak, wykonania wynalazku obejmują leczenie chorób związanych z pierwotną lub wtórną niedoczynnością gonad i chorobami przysadki. Pierwotna niedoczynność gonad może być spowodowana niewydolnością jąder na przykład 5 wynikającą z wnetrostwa, obustronnego skręceniem jąder, zapalenia jądra/jąder, usunięcia jądra/jąder, zespołu Klinefeltera, uszkodzenia po chemioterapii lub uszkodzenia toksycznego na skutek działania alkoholu lub metali ciężkich. Niedoczynność gonad wtórna może być spowodowana idiopatycznym 10 niedoborem hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub uszkodzeniem przysadki/podwzgórza przez guzy, urazy lub napromienienie.

I tak, w niektórych wykonaniach wynalazku, leczenie i zastosowanie według niniejszego wynalazku są ukierunkowane 15 na mężczyzn z niedoczynnością gonad, na mężczyzn z chorobami przysadki i (lub) na mężczyzn poddawanych terapii środkami hamującymi gonadotropiny lub progestynami.

Ponadto, jak to powiedziano, pojedyncze dawki estru testosteronu należy uzasadnić, tak żeby uzyskać wiarygodny poziom 20 testosteronu w surowicy. I tak, w niektórych wykonaniach, zastosowanie estru testosteronu do wytwarzania leku oznacza, że wymieniony ester testosteronu jest w postaci dawek jednostkowych, terapeutycznie równoważnych dawce undecylanu testosteronu, czy inaczej, że ester testosteronu w preparacie 25 znajduje się w dawce odpowiadającej dawce 500-2000 mg undecylanu testosteronu, przeznaczonej na 6 tygodni. W niektórych wykonaniach, dawka odpowiada dawce 500-2000 mg undecylanu testosteronu, przeznaczonej na 9 tygodni, dawce 500-2000 mg undecylanu testosteronu, przeznaczonej na 10 ty- 30 godni, dawce 500-2000 mg undecylanu testosteronu, przeznaczonej na 11 tygodni, dawce 500-2000 mg undecylanu testosteronu, przeznaczonej na 12 tygodni, dawce 500-2000 mg undecylanu testosteronu, przeznaczonej na 13 tygodni, dawce 500-2000 mg undecylanu testosteronu, przeznaczonej na 14 35 tygodni, dawce 500-2000 mg undecylanu testosteronu, przeznaczonej na 15 tygodni lub dawce 500-2000 mg undecylanu

testosteronu, przeznaczonej na 16 tygodni. Korzystnie, takie dawki estru testosteronu, przeznaczone na 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 i 16 tygodni, są terapeutycznie równoważne dawce 750-1500 mg, korzystnie, 1000 mg, undecylanu testosteronu.

5 Jak można również wywnioskować, sposób leczenia i zastosowania według niniejszego wynalazku obejmują wykonania, w których ester testosteronu, taki jak undecylan testosteronu, wykorzystuje się w postaci kompozycji zdefiniowanej w niniejszym zgłoszeniu.

10 Rysunki

Fig. 1. Całkowity poziom testosteronu w surowicy po wstrzyknięciu undecylanu testosteronu

Na rysunku ukazano poziom testosteronu (ilość całkowita) po wstrzyknięciu preparatu undecylanu testosteronu w nośniku, zawierającym 4 ml mieszaniny oleju rycynowego i benzoesu benzyloвого w stosunku objętościowym 1:1,7. Schemat wstrzyknięć - zob. przykład 3. Linie kropkowane oznaczają fazę wstępną dwóch wstrzyknięć po 1000 mg undecylanu testosteronu w odstępie 6 tygodni, po których wykonano 3 wstrzyknięcia undecylanu testosteronu co 10 tygodni. Linie ciągłe oznaczają 20 ciągle wstrzyknięcie 1000 mg undecylanu testosteronu w odstępach co 12 tygodni.

Przykłady

Przykład 1

25 Specjalista wytwarza z kompozycji według niniejszego wynalazku preparaty do wstrzyknięć domięśniowych sposobami znanymi ze stanu techniki.

Kompozycje ogólnie wytwarza się przez włączenie terapeutycznie skutecznej ilości dowolnego estru testosteronu według 30 niniejszego wynalazku, takiego jak undecylan testosteronu, do odpowiedniego nośnika, zawierającego olej rycynowy i współrozpuszczalnik, taki jak benzoesan benzyłowy. Można dodawać jeszcze inne zaróbki. Na koniec, kompozycje poddaje się

procesowi wyjałowienia. Nośnik, w którym znajduje się substancja czynna, może zawierać zaróbki, takie jak środki konserwujące, stabilizujące, współrozpuszczalniki i przeciwutleniacze. Korzystne nośniki są jałowe, apirogenne i wolne
5 od cząstek.

Kompozycje można wytwarzać w postaci dawek jednostkowych, na przykład w ampułkach lub pojemnikach wielodawkowych.

Wytwarzanie kompozycji według niniejszego wynalazku może obejmować następujące etapy:

- 10 i) wyjałowienie wstępne nośników i estrów testosteronu
- ii) wytworzenie roztworu estrów testosteronu
- iii) dodanie do roztworu estrów testosteronu jednej lub więcej niż jednej zaróbki
- iv) filtracja kompozycji
- 15 v) napełnienie preparatem pojemników, pojedynczych lub wielodawkowych
- vi) wyjałowienie.

W szczególnym przykładzie według niniejszego wynalazku undecylan testosteronu rozpuszcza się w benzoesanie benzylo-
20 wym, następnie roztwór undecylanu testosteronu/współrozpuszczalnika łączy się z olejem rycynowym, po czym filtruje się przez filtr 0,2 μm , preparatem napełnia się butelki ze szkła bursztynowego i na koniec preparat wyjaławia się w temperaturze 180°C przez 3 godziny.

25 Przykład 2

Badano skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo preparatu zawierającego 1000 mg undecylanu testosteronu w nośniku - 4 ml mieszaniny oleju rycynowego i benzoesanu benzyłowego w stosunku objętościowym 1:1,7 u mężczyzn z niedoczynnością gonad. Mężczyznom z niedoczynnością gonad wstrzykiwano preparat domięśniowo (4 ml, 1000 mg undecylanu testosteronu)
30 według następującego schematu:

- faza wstępna, obejmująca 4 wstrzyknięcia preparatu w odstępach co 6 tygodni

- faza podtrzymująca, obejmująca wstrzyknięcia preparatu w odstępach co 10 lub 12 tygodni

Niniejsze badanie jest badaniem z jedną grupą terapeutyczną, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego podawania wstrzyknięć domięśniowych undecylanu testosteronu w 5 leczeniu objawów niedoczynności gonad u mężczyzn. Pacjenci otrzymywali wstrzyknięcia undecylanu testosteronu po 1000 mg, pierwsze trzy razy w odstępach co 6 tygodni, a wstrzyknięcie 4 i następne - w odstępach co 12 tygodni.

Protokół:

Nazwa składnika czynnego	Undecylan testosteronu (TU)
Cele badania	Uzyskanie większej ilości informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa preparatu TU po długotrwałym podawaniu przez czas dłuższy od 18 miesięcy w wydłużonych odstępach (co 12 tygodni) między wstrzyknięciami 1000 mg TU w 4 ml roztworu w oleju
Metodologia	Próba otwarta, z jedną grupą terapeutyczną, z podawaniem wielokrotnych dawek
Całkowita liczba osób badanych	Planowana: 36
Rozpoznanie i główne kryteria włączenia do badania	Mężczyźni z niedoczynnością gonad, w wieku od 18 do 65 lat, u których poziom T (testosteronu) w surowicy bez leczenia androgenami wynosi poniżej 5 nmol/l, którzy wykazali zdyscyplinowanie w badaniu głównym i ukończyli je (poddali się ocenie końcowej), u których nie stwierdzono żadnych objawów patologicznych i którzy udzielili pisemnej, świadomej zgody na przedłużenie leczenia TU, które otrzymywali w badaniu głównym, lub na przejście z grupy TE (heptanianu testosteronu) do grupy TU
Produkt badany	Undecylan testosteronu (TU)
Dawka	U pacjentów otrzymujących TU: 8 x 1000 mg w odstępach co 12 tygodni
Sposób podawania	Wstrzyknięcia domięśniowe (mięsień pośladkowy średni)
Czas trwania leczenia	80 tygodni; 84 tygodnie
Punkty końcowe oceny skuteczności	Zmienne pierwszorzędowe: erytropoeza (hemoglobina, hematokryt), siła uścisku ręki; zmienne drugorzędowe: poziom w surowicy te-

	stosteronu (T), dihydrotestosteronu (DHT), estradiolu (E2), hormonu luteinizującego (LH), folikulotropiny (FSH), leptyny i globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG); gęstość kości; parametry metabolizmu kości; skład ciała; lipidy (cholesterol całkowity, trójglicerydy, lipoproteiny o niskiej, wysokiej i bardzo niskiej gęstości, apolipoproteiny A1 i B, lipoproteina (a))
Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane (adverse events - AE); poziom w surowicy antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA); zmiany w gruczole krokowym, wykrywane za pomocą ultrasonografii; parametry morfologiczne krwi, wskaźniki czynności wątroby (ASAT, AlAT, gamma-GT, bilirubina całkowita), ferrytyna, żelazo.

Wyniki tego badania pozwalają wysunąć następujące wnioski: leczenie zaledwie 4 dawkami 1000 mg undecylanu testosteronu rocznie wystarczyło do odtworzenia fizjologicznego poziomu testosteronu w surowicy u wszystkich 36 pacjentów przez większość czasu pomiaru. Dowodzi to, że u większości pacjentów odstęp między wstrzyknięciami wynoszący 12 tygodnie jest odpowiedni.

Przykład 3

10 Profil farmakokinetyczny kompozycji według niniejszego wynalazku

15 Badano profil farmakokinetyczny preparatu zawierającego 1000 mg undecylanu testosteronu (TU) w nośniku, złożonym z 4 ml mieszaniny oleju rycynowego i benzoesu benzyloвого w stosunku objętościowym 1:1,7 u mężczyzn z niedoczynnością gonad (czyli u mężczyzn, u których poziom testosteronu w surowicy wynosił poniżej 10 nmol/l). Przeprowadzono fazę wstęp-

na, polegającą na wykonaniu dwóch pierwszych wstrzyknień domięśniowych 1000 mg TU w odstępie 6 tygodni, po czym przystapiono do fazy podtrzymującej, w której wykonano kolejne 3 wstrzyknięcia domięśniowe po 1000 mg TU w odstępach co 10
5 tygodni. Następnie wstrzykiwano 1000 mg undecylanu testosteronu (TU) domięśniowo co 12 tygodni. Przeprowadzono 5 kursów leczenia, z odstępami między poszczególnymi wstrzyknięciami wynoszącymi 12 tygodni.

Wynik badania wykazuje (zob. Fig. 1), że schemat leczenia pozwolił uzyskać poziom testosteronu (poziom całkowity),
10 w którym wartość maksymalna i minimalna pozostają w zakresie fizjologicznie dopuszczalnym i nie obserwuje się kumulacji testosteronu w dłuższym czasie. Ponadto, minimalny poziom testosteronu (poziom całkowity) po 12 tygodniach nie spada poniżej najniższego dopuszczalnego stężenia testosteronu, które
15 wynosi około 10 nmol/l. Wykazano również, że stwierdzenie to jest prawdziwe również dla okresu leczenia 14 tygodni, poprzez ekstrapolację poziomu testosteronu w surowicy. Badanie wykazało także, że wstrzyknięcia 1000 mg TU w wyżej wspomnianym preparacie w odstępach co 12 tygodni były skuteczne przez
20 okres 14 tygodni.

Przykład 4

Porównanie fazy wstępnej z odstępem 6 tygodni między wstrzyknięciami z fazą wstępną z odstępem 10 tygodni między wstrzyknięciami
25

U mężczyzn z niedoczynnością gonad badano profil farmakokinetyczny preparatu zawierającego undecylan testosteronu (TU), 1000 mg, w nośniku (4 ml mieszaniny oleju rycynowego i benzoesu benzyłowego w stosunku objętościowym 1:1,7), z zastosowaniem dwóch różnych schematów.
30

W schemacie A przeprowadzano fazę wstępną, polegającą na wykonaniu dwóch wstrzyknień domięśniowych po 1000 mg TU, z odstępem między nimi wynoszącym średnio 9,2 tygodnia (64,4 dnia), i następnie (po drugim wstrzyknięciu) fazę podtrzymu-

jąca, polegająca na wykonaniu kolejnych wstrzyknień domięśniowych 1000 mg TU, z odstępem między nimi wynoszącym średnio 10,2 tygodnia (76,2 dnia).

W schemacie B przeprowadzano fazę wstępną, polegającą na wykonaniu dwóch wstrzyknień domięśniowych po 1000 mg TU, z odstępem między nimi wynoszącym średnio 6,1 tygodnia (42,5 dnia), i następnie (po drugim wstrzyknięciu) fazę podtrzymującą, polegającą na wykonaniu kolejnych wstrzyknień domięśniowych 1000 mg TU, z odstępem między nimi wynoszącym średnio 10,1 tygodnia (70,5 dnia).

Przed każdym dodatkowym wstrzyknięciem TU oznaczano stężenie testosteronu (całkowitego) w surowicy.

Wyniki

Poniższa tabela ukazuje średnie stężenie testosteronu (całkowitego) w surowicy dla schematu A w porównaniu ze schematem B na podstawie danych od 6 mężczyzn.

Średni poziom testosteronu (całkowitego) w surowicy według liczby tygodni między wstrzyknięciami

Schemat	Wartość wyjściowa: średni poziom testosteronu (nmol/l) przed I wstrzyknięciem	↓ I wstrzyknięcie	Średni poziom testosteronu (nmol/l) po tygodniach	↓ II wstrzyknięcie	Średni poziom testosteronu (nmol/l) po tygodniach
		Średnia liczba tygodni po I wstrzyknięciu	Średnia liczba tygodni po II wstrzyknięciu		
A	7,9	9,2	7,0	10,8	8,8
B	6,8	6,1	12,2	10,1	12,5

Wydaje się, że schematy, w których odstępy między wstrzyknięciami są długie, zarówno w fazie wstępnej, jak i podtrzymującej, nie zapewniają dostatecznego poziomu testosteronu powyżej 10 nmol/l w całym czasie leczenia, aż do następnego wstrzyknięcia (schemat A). Po skróceniu jednak odstępu między wstrzyknięciami w fazie wstępnej do 6 tygodni, uzyskuje się schemat wiarygodny, w którym bardzo szybko odtwarza się dostateczny poziom testosteronu i poziom ten utrzymuje się powyżej wartości 10 nmol/l.

Schering Aktiengesellschaft

Zastępca:

Zastrzeżenia patentowe

1. Kompozycja przeznaczona do wstrzyknień domięśniowych zawierająca ester testosteronu, wybrany z grupy estrów obejmującej nonanoniary, dekaniany, undecylany, dodekaniany, tridekaniany, tetradekaniary i pentadekaniary o łańcuchu liniowym i rozgałęzionym oraz nośnik, zawierający olej rycynowy, w stężeniu 25-45% objętościowo, i współrozpuszczalnik.
2. Kompozycja według zastrz. 1, w której estrem testosteronu jest undecylan testosteronu.
3. Kompozycja według zastrz. 2, w której undecylan testosteronu obecny jest w dawce 150-500 mg na ml.
4. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrzeżeń, w której nośnik zawiera olej rycynowy w stężeniu 25-40% objętościowo.
5. Kompozycja według dowolnego z zastrzeżeń 1-3, w której współrozpuszczalnik obecny jest w ilości od 55 do 65% objętościowo nośnika.
6. Kompozycja według dowolnego z poprzednich zastrzeżeń, w której współrozpuszczalnikiem jest benzoesan benzyłowy.

7. Preparat farmaceutyczny zawierający 1000 mg undecylanu testosteronu w nośniku stanowiącym 4 ml mieszaniny oleju rycynowego i benzoesu benzyłowego w stosunku objętościowym 1:1,7.

8. Zastosowanie kompozycji zdefiniowanej w dowolnym z zastrzeżeń 1-6 lub preparatu farmaceutycznego zdefiniowanego w zastrzeżeniu 7 do antykoncepcji u samców.

9. Zastosowanie estru testosteronu wybranego z grupy estrów obejmującej nonanoniary, dekaniany, undecylany, dodekaniany, tridekaniany, tetradekaniary i pentadekaniary o łańcuchu liniowym i rozgałęzionym do wytwarzania leku do leczenia pierwotnej i wtórnej niedoczynności gonad u mężczyzny, przy czym lek jest w postaci do wstrzyknięć domięśniowych i zawiera nośnik, zawierający olej rycynowy w stężeniu 25-45% objętościowo i współrozpuszczalnik.

10. Zastosowanie według zastrz. 9, w którym pierwotna niedoczynność gonad wynika z niedoczynności jąder wybranej z grupy obejmującej wnętrostwo, obustronne skręcenie jąder, zapalenie jąder, usunięcie jąder, zespół Klinefeltera, uszkodzenie po chemioterapii i uszkodzenie toksyczne na skutek działania alkoholu lub metali ciężkich.

11. Zastosowanie według zastrz. 9, w którym wtórna niedoczynność gonad wynika z idiopatycznego niedoboru hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub uszkodzenia przysadki/podwzgórza przez guzy, urazy lub napromienienie.

12. Zastosowanie estru testosteronu wybranego z grupy estrów obejmującej nonanoniary, dekaniany, undecylany, dodekaniany, tridekaniany, tetradekaniary i pentadekaniary o łańcuchu liniowym i rozgałęzionym do wytwarzania leku do leczenia chorób i objawów związanych z niedoborem testosteronu u mężczyzny poddawanego terapii progestyną lub środkiem hamu-

jącym gonadotropiny, przy czym lek jest w postaci do wstrzyknięć domięśniowych i zawiera nośnik, zawierający olej rycynowy w stężeniu 25-45% objętościowo i współrozpuszczalnik.

13. Zastosowanie według zastrz. 10, w którym niedobór testosteronu u mężczyzny oznacza stężenie testosteronu w surowicy poniżej 10 nmol/l.

14. Zastosowanie według zastrz. 8-13, w którym estrem testosteronu jest undecylan testosteronu.

15. Zastosowanie według dowolnego z zastrzeżeń 8-14, w którym wymieniony lek zawiera ester testosteronu w dawce 500-2000 mg, przeznaczanej na 6 tygodni, 500-2000 mg, przeznaczanej na 9 tygodni, 500-2000 mg, przeznaczanej na 10 tygodni, 500-2000 mg, przeznaczanej na 11 tygodni, 500-2000 mg, przeznaczanej na 12 tygodni, 500-2000 mg, przeznaczanej na 13 tygodni, 500-2000 mg, przeznaczanej na 14 tygodni, 500-2000 mg, przeznaczanej na 15 tygodni lub 500-2000 mg, przeznaczanej na 16 tygodni.

16. Zastosowanie według zastrz. 15, w którym dawka przeznaczona na 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 lub 16 tygodni wynosi 750-1500 mg.

17. Zastosowanie według dowolnego z zastrz. 8-16, w którym współrozpuszczalnikiem jest benzoesan benzylowy.

Schering Aktiengesellschaft
Zastępca:

