



(51) МПК
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/00 (2019.08); *A61K 9/107* (2019.08); *A61K 9/48* (2019.08); *A61K 31/568* (2019.08); *A61P 5/24* (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2017101240, 15.06.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.06.2015

Дата регистрации:
05.12.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.06.2014 EP 14172805.5

(43) Дата публикации заявки: 17.07.2018 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 05.12.2019 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.01.2017

(86) Заявка РСТ:
EP 2015/063292 (15.06.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/193224 (23.12.2015)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

СХОНУС-ГЕРРИТСМА Герритдина Г.
(NL)

(73) Патентообладатель(и):

Мерк Шарп и Доум Б.В. (NL)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 9740823, 06.11.1997. RU 2303981
C2, 10.08.2007. US 6652880 B1, 25.11.2003.

(54) СТАБИЛЬНЫЕ СОСТАВЫ ТЕСТОСТЕРОНА УНДЕКАНОАТА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области фармацевтики и раскрывает фармацевтический состав, включающий тестостерона ундеканоеат и систему растворителей, а конкретнее фармацевтический состав, включающий тестостерона ундеканоеат в количестве от 6% до 12% по весу, пропиленгликоль, пропиленгликоль монокаприлат,

полиэтоксилированное касторовое масло и усвояемый сложный эфир длинноцепочечной жирной кислоты. Изобретения обеспечивают более быструю и более высокую продолжительность всасывания тестостерона ундеканоеата и могут быть использованы для лечения гипогонадизма. 3 н. и 8 з.п. ф-лы, 9 табл.

RU 2 708 238 C2

RU 2 708 238 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 9/00 (2019.08); *A61K 9/107* (2019.08); *A61K 9/48* (2019.08); *A61K 31/568* (2019.08); *A61P 5/24* (2019.08)

(21)(22) Application: **2017101240, 15.06.2015**(24) Effective date for property rights:
15.06.2015Registration date:
05.12.2019

Priority:

(30) Convention priority:
17.06.2014 EP 14172805.5(43) Application published: **17.07.2018 Bull. № 20**(45) Date of publication: **05.12.2019 Bull. № 34**(85) Commencement of national phase: **17.01.2017**(86) PCT application:
EP 2015/063292 (15.06.2015)(87) PCT publication:
WO 2015/193224 (23.12.2015)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

SCHOONUS-GERRITSMA, Gerritdina G. (NL)

(73) Proprietor(s):

Merck Sharp & Dohme B.V. (NL)**(54) STABLE COMPOUNDS OF UNDECANOATE TESTOSTERONE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to pharmaceuticals and discloses a pharmaceutical composition comprising testosterone undecanoate and a solvent system, more specifically a pharmaceutical formulation containing testosterone undecanoate in amount of 6 % to 12 % by weight, propylene glycol,

propylene glycol monocaprylate, polyethoxylated castor oil and digestible ester of a long-chain fatty acid.

EFFECT: invention provides more rapid and higher duration of testosterone absorption undecanoate and can be used for treating hypogonadism.

11 cl, 9 tbl

RU 2 708 238 C2

RU 2 708 238 C2

Область техники, к которой относится изобретения

Настоящее изобретение относится к стабильным фармацевтическим составам. Более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам тестостерона ундеканоата, вызывающим снижение влияния приема пищи и повышение экспозиции.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Тестостерона ундеканоат, известный как препарат АНДРИОЛ, производится во многих странах для лечения гипогонадизма у мужчин с 1978 года. Первый поставляемый на рынок состав препарата АНДРИОЛ представлял собой легкоусвояемый состав, содержащий олеиновую кислоту. Недостатком данного состава являлось то, что его срок хранения составлял только три месяца при комнатной температуре. Короткий срок хранения был обусловлен переэтерификацией эфира ундеканоата с олеиновой кислотой. По причине наличия данной нестабильности был разработан новый состав, содержащий касторовое масло и лаурогликоль.

Данный новый состав раскрыт в Патенте США № 6,652,880 и Заявке США № US2005/0287203 и находится на рынке во многих странах в виде препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС с 2003 года. Состав препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС представляет собой трудноусвояемый состав, имеющий срок хранения 3 года.

Тестостерона ундеканоат имеет коэффициент распределения (LogP) 9,1 и очень низкую растворимость в воде. Составы как препарата АНДРИОЛ, так и препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС демонстрируют свою абсолютную биодоступность, равную 4% после приема пищи. При приеме совместно с пищей со средним или высоким содержанием жиров, тестостерона ундеканоат эмульгируется в желудочно-кишечном тракте при помощи комбинации переваренных жиров и желчных кислот. Сразу после эмульгирования тестостерона ундеканоат включается в хиломикроны и поглощается лимфой. В состоянии натошак не получают повышенных концентраций тестостерона ундеканоата и/или тестостерона в сыворотке крови. Таким образом, все еще существует потребность в стабильных, предпочтительно низкодозированных фармацевтических составах для тестостерона ундеканоата, которые приведут к повышению экспозиции и снижению влияния пищи таким образом, чтобы пациенты могли быть уверены в том, что тестостерона ундеканоат всасывается в состоянии натошак так же хорошо, как и после приема пищи с низким содержанием жиров.

Самоземульгирующиеся составы эфиров тестостерона описаны в нескольких патентах США и заявках, включая: Патент США № 8,241,664, который описывает самоземульгирующуюся систему лекарственной доставки (SEDDS) тестостерона ундеканоата при помощи усвояемых масел, гидрофильных сурфактантов и гидрофобных сурфактантов; Опубликованную патентную заявку США № 2011/0251167, в которой описывается состав SEDDS тестостерона ундеканоата, содержащей олеиновую кислоту, КРЕМОФОР RH40, масло перечной мяты и масло бурачника; Опубликованную патентную заявку США № 2012/0135069, которая описывается состав нанонизированных эфиров тестостерона при помощи твердого липидного матрикса (стеариновая кислота); Патентной заявки США 2012/0135074 и 2012/0148675, в которых описываются композиции тестостерона ундеканоата в различных растворителях для достижения концентрации тестостерона ундеканоата 14-35% в виде раствора, смеси кристаллической структуры и раствора, а также смеси в твердом состоянии; а также Патентной заявки США № 20130303495, которая описывает состав эмульсии, микроэмульсии или наноэмульсии для фармацевтического введения тестостерона ундеканоата, включающие усвояемый липид, растворимый в воде сурфактант, нерастворимый в воде сурфактант, фитостерол и/или сложные эфиры жирной кислоты и фитостеролов, а также dl-альфа-

токоферол. Тем не менее, не все такие составы представляют собой стабильные, предпочтительно низкодозированные фармацевтические составы тестостерона ундеканоата, которые вызывают повышение экспозиции и снижение влияния приема пищи таким образом, чтобы пациенты могли быть уверены в том, что тестостерона ундеканоат всасывается в состоянии натощак так же хорошо, как и после приема пищи с низким содержанием жиров.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Поскольку как состав препарата АНДРИОЛ, так и препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС не обладают способностью к самоэмульгированию в водных системах, ожидается, что данные составы будут демонстрировать плохое эмульгирование при состоянии натощак так, что тестостерона ундеканоат будет недоступен для включения в хиломикроны. Поскольку усвояемый состав с олеиновой кислотой препарата АНДРИОЛ демонстрирует такое же влияние приема пищи, как и неусвояемые составы препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС, изобретатели предположили, что недостаток эмульгирования может быть главной причиной наблюдаемого влияния приема пищи на оба состава.

В данной заявке описаны фармацевтические составы, включающие самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDDS), включающие тестостерона ундеканоат, где тестостерона ундеканоат обладает способностью образовывать самоэмульгирующуюся систему в водной среде. В некоторых вариантах осуществления описанные в данной заявке SEDDS представляют собой самонаноэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SNEDDS). Что касается описания ниже, в котором обсуждаются SEDDS, в нем также рассматриваются SNEDDS. Фармацевтические составы SEDDS, описанные в данной заявке, имеют хорошую способность к сольватации тестостерона ундеканоата и являются способными удерживать тестостерона ундеканоат растворенным в желудочно-кишечном тракте для обеспечения контакта между масляными, содержащими тестостерона ундеканоат каплями и хиломикронами, которые поступят в лимфатическую систему.

Фармацевтические составы, описанные в данной заявке, разработаны для изменения биодоступности тестостерона в состоянии натощак, что может привести к снижению влияния приема пищи. Фармацевтические составы, описанные в данной заявке, также обеспечивают повышение экспозиции тестостерона. Снижение влияния приема пищи и повышение экспозиции также могут обеспечить применение более низкой дозы тестостерона ундеканоата по сравнению с препаратом АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС.

Фармацевтические составы, описанные в данной заявке, также демонстрируют более быстрое действие (более короткое T_{max}), особенно в состоянии натощак, по сравнению с препаратом АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС. Таким образом, ожидается более быстрая и более высокая продолжительность всасывания для составов, описанных в данной заявке.

Конкретно, здесь описаны самоэмульгирующиеся фармацевтические составы, включающие тестостерона ундеканоат, растворимый в воде сурфактант, неионный сурфактант и нерастворимый в воде сурфактант, а также, опционально, усвояемый сложный эфир длинноцепочечной жирной кислоты.

Также в данной заявке описаны способы лечения гипогонадизма, включающие введение пациенту при необходимости в таковом одного из составов, описанных в данной заявке.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данной заявке описаны стабильные жидкие фармацевтические составы, включающие

тестостерона ундеканоат в самоэмульгирующей системе лекарственной доставки (SEDDS), где тестостерона ундеканоат обладает способностью образовывать самоэмульгирующую систему в водной среде. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы, описанные в данной заявке, включают тестостерона ундеканоат, растворимый в воде сурфактант, неионный сурфактант и нерастворимый в воде сурфактант, а также, опционально, усвояемый сложный эфир длинноцепочечной жирной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы, описанные в данной заявке, включают тестостерона ундеканоат, растворимый в воде сурфактант, неионный сурфактант и нерастворимый в воде сурфактант, а также усвояемый сложный эфир длинноцепочечной жирной кислоты. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы, описанные в данной заявке, включают тестостерона ундеканоат, пропиленгликоль, КРЕМОФОР EL, КАПРИОЛ 90 и этилолеат.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы, описанные в данной заявке, включают тестостерона ундеканоат; растворимый в воде сурфактант, неионный сурфактант и нерастворимый в воде сурфактант. Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы, описанные в данной заявке, включают тестостерона ундеканоат, пропиленгликоль, КРЕМОФОР EL и КАПРИОЛ 90.

Составы, описанные в данной заявке, содержат между приблизительно 6% и 12% по весу тестостерона ундеканоата. В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данной заявке, содержат 12% по весу или меньше тестостерона ундеканоата. В таких вариантах осуществления наблюдаются меньшие количества тестостерона ундеканоата по сравнению с теми, которые обнаруживаются в имеющихся в продаже вариантах осуществления, такие как препарат АНДРИОЛ, который содержит 12% по весу тестостерона ундеканоата. В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данной заявке, содержат 9% по весу или меньше тестостерона ундеканоата. В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данной заявке, содержат 7,5% по весу или меньше тестостерона ундеканоата.

В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данной заявке, содержат приблизительно 12% тестостерона ундеканоата. В других вариантах осуществления составы, описанные в данной заявке, содержат приблизительно 9% тестостерона ундеканоата. В других вариантах осуществления составы, описанные в данной заявке, содержат приблизительно 7,5% тестостерона ундеканоата. В еще одних вариантах осуществления составы, описанные в данной заявке, содержат приблизительно 6% тестостерона ундеканоата.

Составы, описанные в данной заявке, включают растворимый в воде (гидрофильный) сурфактант, неионный сурфактант и нерастворимый в воде (гидрофобный) сурфактант. Сурфактанты могут присутствовать в любом соотношении, которое будет обеспечивать желаемые свойства составов, содержащих тестостерона ундеканоат. В некоторых вариантах осуществления в составах, описанных в данной заявке, соотношение по весу растворимого в воде сурфактанта, неионного сурфактанта и нерастворимого в воде сурфактанта составляет приблизительно 1:1:1, 1:2:1, 1:3:1, 1:4:1, 1:5:1, 2:1:1, 2:2:1, 2:3:1, 2:4:1, 2:5:1, 3:1:1, 3:2:1, 3:3:1, 3:4:1, 3:5:1, 4:1:1, 4:2:1, 4:3:1, 4:4:1, 4:5:1, 5:1:1, 5:2:1, 5:3:1, 5:4:1 или 5:5:1. В некоторых вариантах осуществления в составах, описанных в данной заявке, соотношение по весу растворимого в воде сурфактанта, неионного сурфактанта и нерастворимого в воде сурфактанта составляет приблизительно 1:1:3, 1:2:3, 1:3:3, 1:

4:3, 1:5:3, 2:1:3, 2:2:3, 2:3:3, 2:4:3, 2:5:3, 3:1:3, 3:2:3, 3:3:3, 3:4:3, 3:5:3, 4:1:3, 4:2:3, 4:3:3, 4:4:3, 4:5:3, 5:1:3, 5:2:3, 5:3:3, 5:4:3 или 5:5:3. В некоторых вариантах осуществления в составах, описанных в данной заявке, соотношение по весу растворимого в воде сурфактанта, неионного сурфактанта и нерастворимого в воде сурфактанта составляет
5 приблизительно 1:1:4, 1:2:4, 1:3:4, 1:4:4, 1:5:4, 2:1:4, 2:2:4, 2:3:4, 2:4:4, 2:5:4, 3:1:4, 3:2:4, 3:3:4, 3:4:4, 3:5:4, 4:1:4, 4:2:4, 4:3:4, 4:4:4, 4:5:4, 5:1:4, 5:2:4, 5:3:4, 5:4:4 или 5:5:4. В некоторых вариантах осуществления в составах, описанных в данной заявке, соотношение по весу растворимого в воде сурфактанта, неионного сурфактанта и нерастворимого в воде сурфактанта составляет приблизительно 1:1:5, 1:2:5, 1:3:5, 1:4:
10 5, 1:5:5, 2:1:5, 2:2:5, 2:3:5, 2:4:5, 2:5:5, 3:1:5, 3:2:5, 3:3:5, 3:4:5, 3:5:5, 4:1:5, 4:2:5, 4:3:5, 4:4:5, 4:5:5, 5:1:5, 5:2:5, 5:3:5, 5:4:5 или 5:5:5. В некоторых вариантах осуществления соотношение по весу растворимого в воде сурфактанта, неионного сурфактанта и нерастворимого в воде сурфактанта составляет приблизительно 1:3:5.

В составах, описанных в данной заявке, по меньшей мере один сурфактант
15 представляет собой растворимый в воде сурфактант. Подходящие растворимые в воде сурфактанты включают, не ограничиваясь, полиэтиленгликолевый сложный эфир сорбита и жирной кислоты и гидрофильные продукты переэтерификации полиола по меньшей мере с одним из членов группы, состоящей из триглицеридов; растительные масла и гидрогенизированные растительные масла, такие как глицерин, этиленгликоль,
20 полиэтиленгликоль, сорбитол, пропиленгликоль, пентаэритрол или сахарид, d-альфа-токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат. В некоторых вариантах осуществления составов, описанных в данной заявке, растворимый в воде сурфактант представляет собой пропиленгликоль.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один сурфактант
25 представляет собой неионный сурфактант. Подходящие неионные сурфактанты включают, не ограничиваясь, этиленгликольмоностеарат, пропиленгликольмирицилат, глицерилмоностеарат, глицерилстеарат, полиглицерил-4-олеат, сорбитанацилат, ацилат сахарозы, лаурат PEG-150, монолаурат PEG-400, полиоксиэтиленмонолаурат, полисорбаты, включая ТВИН 80, полиоксиэтиленовый октилфениловый эфир, цетиловый
30 эфир PEG-1000, полиоксиэтиленовый тридециловый эфир, пропиленгликоль бутиловый эфир, ПОЛОКСАМЕР 401, плуроники, стеароилмоноизопропаноламид, КРЕМОФОР EL (полиэтоксифирированное касторовое масло), СПАН 80 (сорбитанолеат) и полиоксиэтиленовые производные амидов жирных кислот гидрогенизованного сала. В некоторых вариантах осуществления составов, описанных в данной заявке, неионные
35 сурфактанты представляют собой СПАН 80, ТВИН 80 или КРЕМОФОР EL. В некоторых вариантах осуществления составов, описанных в данной заявке, неионный сурфактант представляет собой КРЕМОФОР EL.

В составах, описанных в данной заявке, по меньшей мере один из сурфактантов
40 представляет собой нерастворимый в воде сурфактант. Подходящие нерастворимые в воде сурфактанты представляют собой, не ограничиваясь, КАПРИОЛ 90 (пропиленгликольмонокаприлат), ЛАУРОГЛИКОЛЬ FFC (пропиленгликольмонолаурат), Пропимулс (пропиленгликольрицинолеат), Миверол P-06 (пропиленгликольмоноолеат), КАПТЕКС 200 (пропиленгликольдикаприлат/дикаприлат) и КАПТЕКС 800 (пропиленгликольдиооктаноат). В некоторых вариантах
45 осуществления составов, описанных в данной заявке, нерастворимый в воде сурфактант выбирают из группы, состоящей из ЛАУРОГЛИКОЛЯ FFC и КАПРИОЛА 90. В некоторых вариантах осуществления нерастворимый в воде сурфактант представляет собой ЛАУРОГЛИКОЛЬ FFC. В некоторых вариантах осуществления нерастворимый

в воде сурфактант представляет собой КАПРИОЛ 90.

В некоторых вариантах осуществления составы, описанные в данной заявке, содержат усвояемый сложный эфир длинноцепочечных жирных кислот. Подходящие усвояемые сложные эфиры длинноцепочечных жирных кислот включают, не ограничиваясь, глицеринтриолеат и этилолеат. В некоторых вариантах осуществления усвояемый сложный эфир длинноцепочечных жирных кислот представляет собой этилолеат.

В составах, описанных в данной заявке, сложный эфир длинноцепочечной жирной кислоты присутствует в количестве от 1% до 10% по весу. В некоторых вариантах осуществления сложный эфир длинноцепочечной жирной кислоты присутствует в количестве 7% по весу. В некоторых вариантах осуществления сложный эфир длинноцепочечной жирной кислоты присутствует в количестве 5% по весу. В некоторых вариантах осуществления сложный эфир длинноцепочечной жирной кислоты присутствует в количестве 3% по весу.

Некоторые варианты осуществления, описанные в данной заявке, могут включать соразтворитель, такой как ТРАНСКУТОЛ Р (2-(2-этоксиэтокси)-этанол).

Также в данной заявке описываются способы лечения гипогонадизма, включающие введение пациенту при необходимости в таковом фармацевтических составов, как описано в данной заявке. Также в данную заявку включены применения составов, описанных здесь, для лечения гипогонадизма или для производства средства для лечения гипогонадизма.

ПРИМЕРЫ

Растворимость тестостерона ундеканоата

Эксперименты по растворимости проводились с участием определенных SNEDDS, а также с участием отдельных компонентов, используемых в SNEDDS. Эксперименты по растворимости проводились на шкале объемом 250 мкл и начинались с 25 мг тестостерона ундеканоата. Твердые жиры комнатной температуры, а также большинство смесей, содержащих твердые жиры комнатной температуры, перемешивают в течение ночи при температуре 40°C. Все другие эксципиенты (масла, сурфактанты и смеси вышеперечисленных веществ) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Если визуальный контроль показывает полное растворение тестостерона ундеканоата, добавляют другие 25 мг тестостерона ундеканоата и перемешивают до равновесного состояния. Данную стадию повторяют до прохождения точки насыщения. Конечные суспензии центрифугируют в течение 6 минут при 14000 оборотов в минуту. Супернатант аккуратно собирают пипеткой из сосуда и исследуют на визуальную прозрачность перед разведением в 200-1000 раз при помощи H₂O/THF (1/9 объем.%). Концентрации тестостерона ундеканоата в растворах измеряют при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Результаты продемонстрированы в Таблице 1.

Таблица 1

Эксципиенты и смеси SNEDDS	Растворимость (мг/мл)
Сурфактанты - соразтворители	
ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЬ	2,1
КРЕМОФОР EL	27,2
ПОЛИСОРБАТ 80 (ТВИН80)	28,4
ТРАНСКУТОЛ Р	57,2
Неионные или нерастворимые в воде сурфактанты - соразтворитель	
СПАН 80	130,4
ЛАУРОГЛИКОЛЬ FFC	175,7
КАПРИОЛ 90	226,7
Усвояемые сложные эфиры длинноцепочечных жирных кислот	

	Глицеринтриолеат	60,9
	Этилолеат	117,3
	Усвояемые масла, содержащие длинноцепочечные жирные кислоты	
	Подсолнечное масло	67,3
5	Кукурузное масло	72,1
	Арахисовое масло	73,3
	Неусвояемые масла	
	Касторовое масло	103,1
	Неэмульгирующий и неусвояемый состав	
10	Состав АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС (Касторовое масло/ЛАУРО-ГЛИКОЛЬ FFC (6/4)	136,5
	SNEDDS - неусвояемые составы	
	Состав А (КАПРИОЛ 90/ ТВИН 80/ ТРАНСКУТОЛ Р (2:5:5))	56,7
	Состав В (Пропиленгликоль/КРЕМОФОР EL/КАПРИОЛ 90 (1:3:5))	104,7
	Составы SNEDDS с усвояемым компонентом	
15	Состав С (Подсолнечное масло/КРЕМОФОР EL/СПАН 80 (3/4/3% по весу/% по весу/% по весу))	57,5
	Состав D (Кукурузное масло/КРЕМОФОР EL/СПАН 80 (3/4/3% по весу/% по весу/% по весу))	58,9
	Состав E (Масло семян подсолнечника/ КРЕМОФОР EL/Maisine (1:1:1))	66,0

20 Как можно увидеть, состав В ближе всех к составу препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС для солюбилизирования тестостерона ундеcanoата.

Гомогенность составов

25 Составы, содержащие тестостерона ундеcanoат, должны сохранять прозрачность и гомогенность. Для этих целей тестостерон ундеcanoат растворяют в определенных
30 составах. Количество добавляемого к SNEDDS тестостерона ундеcanoата зависит от максимальной растворимости. Для тестирования стабильности составов в аспекте гомогенности на протяжении периода хранения 1 мл каждого состава, перечисленного в Таблице 2, помещают в стеклянный сосуд, запечатанный под N₂ и хранящийся при
35 комнатной температуре в течение 4 недель. По завершении 4 недель производят визуальную оценку внешнего вида. Все тестируемые составы сохраняют гомогенность при визуальном осмотре через 4 недели. В двух составах, Составе С и Составе G, на протяжении 4 недель появляются стеклоподобные кристаллы. Данные кристаллы представляют собой кристаллизованный тестостерона ундеcanoат, служащий признаком того, что количество растворенного тестостерона ундеcanoата было близко к

Таблица 2

Состав	Количество тестостерона ундеcanoата (%)	> 4 недель хранения при комнатной температуре
Состав В	9	Прозрачный
Состав С	6	Некоторое количество стеклоподобных кристаллов на дне
Состав D	6	Прозрачный
Состав F (Пропиленгликоль/Кремофор RH40/Каприол 90 (1:3:5))	9	Прозрачный
Состав G (Состав В+5% этанол (по весу))	12	Некоторое количество стеклоподобных кристаллов на дне
Состав H (Состав В+5% этилолеат (по весу))	12	Прозрачный

Эмульгирование составов

Для определения самоэмульгирующих свойств выбранных составов в водных

системах применяют два способа. Первый способ представляет собой медленное титрования масляной смеси с водной фазой (Способ 1). Второй способ представляет собой добавления масляной смеси к водной фазе (Способ 2).

Способ 1: Медленное титрование масляной смеси с водной фазой. Воду добавляют порционно к 250 мкл SNEDDS в стеклянном сосуде с якорем магнитной мешалки, начиная с порций по 50 мкл и заканчивая порцией 10 мл. После добавления каждой порции смесь перемешивают до отсутствия визуальных изменений в содержимом. Содержимое фиксируют и добавляют очередную порцию воды. Данные стадии повторяют до объема, равного 15 мл. Далее берут 1 мл и добавляют к 4 мл перемешиваемой воды. Конечный раствор перемешивают по меньшей мере в течение 2 часов до получения визуальных изменений.

Способ 2: Добавление масляной смеси к водной фазе. 25 мкл SNEDDS добавляют к 6,25 мл перемешанной воды. Если эмульсия не формируется в течение 1 минуты, применяют интенсивное перемешивание для смешивания двух фаз. После смешивания раствор перемешивают по меньшей мере в течение 2 часов до получения визуальных изменений и/или измерения размера капель.

Разбавление в обоих способах было выбрано для получения концентрации, приблизительно равной 1 мл SNEDDS в 250 мл воды, количество воды означает объем желудка. Несколько SNEDDS эмульгируют при помощи Способа 1, а также при помощи Способа 2 для сравнения конечных эмульсий. Составы, которые подвергают эмульгированию, содержат 6%, 9% или 12% тестостерона ундеcanoата. Это зависит от максимальной растворимости. 12% соответствует концентрации тестостерона ундеcanoата в препарате АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС.

Для оценки самоэмульгирующих свойств составов в Таблице 3 отмечен визуальный внешний вид эмульсий. Молокоподобный вид эмульсии является индикатором более крупного размера капель; легкий молочный, молочный мутный, мутный, синеватый прозрачный или прозрачный вид являются индикаторами возможного образования наноэмульсии. Параметры размера капель эмульсий в диапазоне от слегка молочного до прозрачного вида определяют при помощи техники динамического рассеяния света.

Таблица 3

Состав	Количество тестостерона ундеcanoата (%)	Способ	Внешний вид через 16 часов перемешивания
Состав В	9	1	Мутный
Состав С	6	1	Синеватый прозрачный
Состав D	6	1	Синеватый прозрачный
Состав F (Пропиленгликоль/Кремофор RH40/Каприол 90 (1:3:5))	9	1	Легкий молочный
Состав G (Состав В+5% этиловый спирт (по весу))	12	2	Мутный
Состав H (Состав В+5% этилолеат (по весу))	12	2	Молочный мутный

Измерения размеров капель

Размеры капель получают при помощи техники динамического рассеяния света (DLS). Данные измерения проводятся для получения больших представлений о размерах капель и распределении размера капель в эмульсиях, полученных при помощи Способа 1 или 2. Измерения проводят при помощи Malvern DLS Nanosizer или Zetasizer Nano ZS. Приблизительно 1 мл эмульсии собирают при помощи пипетки и помещают в малообъемную кювету для классификации частиц одноразового использования, проверенной на предмет отсутствия пузырьков воздуха, и помещают в держатель

кюветы. Результаты продемонстрированы в Таблице 4.

Таблица 4

Состав	Количество тестостерона ундеcanoата (%)	Способ	Общий средний диаметр (нм)	PdI (индекс полидисперсности)	Средний диаметр пик 1 (нм)	Объем Пик 1 (%)
Состав В	9	1	68,5	0,15	54,6	100
Состав С	6	1	415	0,4	20,4	100
Состав D	6	1	27,9	0,21	16,9	100
Состав F (Пропиленгликоль/Кремофор RH40/Каприол 90 (1:3:5))	9	1	142,1	0,14	154,6	100
Состав G (Состав В+5% этиловый спирт (по весу))	12	2	55,7	0,18	44,0	99
Состав H (Состав В+5% этилолеат (по весу))	12	2	69,6	0,22	56,0	97

Исследование с участием животных

Составы, применяемые в исследованиях, проводимых с участием животных

Изготавливают капсулы с составами, продемонстрированными в Таблице 5. Жидкие эксципиенты взвешивают и смешивают. Далее добавляют тестостерона ундеcanoат и смеси помещают в мешалку на период времени от 1 до 3 дней. В Таблице 6 демонстрируется количество состава и тестостерона ундеcanoата в капсуле.

Таблица 5

Состав	Тестостерона ундеcanoат (%)	Пропиленгликоль (мг)	Кремофор EL (mg)	Каприол 90 (мг)	5% этилолеат	Тестостерона ундеcanoат (мг)	Всего
Состав В0	0	116,5	354,1	529,5	-	-	1000
Состав В	9	106,0	322,2	481,8	-	90,0	1000
Состав В1	7,5	107,7	327,5	489,7	-	75,0	1000
Состав Н0	0	110,6	336,4	503,0	50,0	-	1000
Состав Н1	9	100,7	306,1	457,7	45,5	90,0	1000
Состав Н2	7,5	102,3	311,2	465,3	46,3	75,0	1000

Таблица 6

Состав	Тестостерона ундеcanoат (%)	Количество смеси в капсуле (мг)	Количество тестостерона ундеcanoата в капсуле (мг)
Состав В0	0	444,44	0
Состав В	9	444,44	40
Состав В1	7,5	533,33	40
Состав Н0	0	444,44	0
Состав Н1	9	444,44	40
Состав Н2	7,5	533,33	40

Для оценки эмульгирующего поведения составов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) капсулы, перечисленные в Таблице 6, растворяют в различном количестве воды или искусственного желудочного сока (ИЖС). Одну капсулу добавляют к объему 250, 60 или 30 мл для имитации диапазона объемов желудка у человека и собаки. Визуально определяют внешний вид и размеры капель. Для всех составов для капсул, добавляемых к 250 мл жидкости, наблюдается синеватая прозрачная эмульсия. Для всех составов для капсул, добавляемых к 60 мл жидкости, наблюдается синеватая прозрачная эмульсия с легким беловатым помутнением. Для всех составов для капсул, добавляемых к 30 мл жидкости, наблюдается молочно-белое помутнение. Также измеряют размер капель наноземulsion, они продемонстрированы в Таблице 7.

Через 6 недель хранения при 5°C/влажности окружающей среды, при 25°C/60% относительной влажности (ОВ) или при 40°C/75% ОВ эмульсии в 60 мл ИЖС имеют синевато-белое помутнение. Размер капель эмульсий, полученных из капсул, которые хранятся в течение 6 недель при различных условиях, продемонстрированы в Таблице 8.

Таблица 7

		Объем, пик 1 (и 2 в скобках) в д.нм						
		250 мл		60 мл		30мл		
10	Состав В0 (0% ТУ)	Вода	118,6	86,1	49,5	51,0	56,5	48,6 (201,2)
		ИЖС	92,7 (303,0)	93,4 (334,7)	53,7	55,5	67,4 (348,2)	69,7 (357,2)
15	Состав В (9% ТУ)	Вода	80,4	Не определено	52,2	Не определено	62,9	Не определено
		ИЖС	96,5	Не определено	64,0	Не определено	204,5 (49,2)	Не определено
15	Состав В1 (7,5% ТУ)	Вода	94,9	100,3	63,4	57,0	156,5 (1331,0)	68,4
		ИЖС	146,5	212,6	97,7	75,4	240,8	234,0 (58,3)
20	Состав Н0 (0% ТУ)	ВВода	69,9	102,5	50,1	51,6	64,3	56,8
		ИЖС	133,5	86,8 (207,9)	53,6	54,6	71,1	57,1 (283,7)
20	Состав Н1 (9% ТУ)	Вода	64,2	Не определено	59,2	Не определено	82,2	Не определено
		ИЖС	82,1	Не определено	63,7	Не определено	126,6	Не определено
20	Состав Н2 (7,5% ТУ)	Вода	78,3	89,3	63,2	57,6	113,0	67,6
		ИЖС	99,0	105,8	67,3	67,7	69,5 (223,8)	187,3 (51,5)

Все составы образуют наилучшую эмульсию при эмульгировании в 60 мл воды или ИЖС. При использовании воды и ИЖС наблюдается небольшая вариабельность. Создается впечатление, что составы эмульгируются одинаково хорошо в 60 мл среды. Для 250 и 30 мл эмульсии кажутся более крупнодисперсными, и иногда наблюдается более одного пика. Для данных объемов лучшие результаты наблюдаются для воды, чем для ИЖС. Создается впечатление, что составы, включающие этилолеат, образуют лучшую эмульсию в данных объемах по сравнению с составами, не содержащими этилолеат. Учитывая то, что разведение 1/60 применяют для предсказания поведения *in vivo* у человека в состоянии натошак, поскольку это имитирует соотношение в желудке человека натошак, ожидается, что все составы образуют наноэмульсии в состоянии желудочно-кишечного тракта натошак.

Таблица 8

Состав	Объем, пик 1 (и 2 в скобках) в д.нм			
	T=0 (эмульсия в 250 мл воды)	T=6 недель (эмульсия в 60 мл ИЖС)		
		5°C/влажность окружающей среды	25°C/60% ОВ	40°C/75% ОВ
Состав В0 (0% ТУ)	37,0	54,1	53,4	55,3
Состав В (9% ТУ)	55,6	75,9	73,0 (703,7 (8%))	70,8
Состав В1 (7,5% ТУ)	56,4	64,6	64,4	65,0
Состав Н0 (0% ТУ)	44,1	54,7	65,1	54,5
Состав Н (9% ТУ)	55,0	67,7	67,9	67,3
Состав Н1 (7,5% ТУ)	39,3	64,3	64,7	63,9

Практически для всех составов и всех состояний характерно образование наноэмульсий (<100 нм). Большая разница между различными температурами хранения не наблюдается, что является показателем того, что такой же размер капель можно

получить после хранения.

Также в капсульных составах определяют тенденцию к кристаллизации. Все составы остаются бесцветными через 3 часа и 96 часов при хранении при температуре 7°C.

Составы также подвергают циклу замораживания и оттаивания длительностью 3 часа при температуре -80°C, далее длительностью 1 час при комнатной температуре, далее длительностью 96 часов при температуре -80°C и, наконец, длительностью 2 часа при комнатной температуре. Все составы за исключением Состава В являются твердыми при температуре -80°C и прозрачными при комнатной температуре. Состав В при комнатной температуре является бесцветным с некоторым количеством присутствующих крошечных иголок, но после встряхивания состав остается бесцветным в течение нескольких часов.

Продукты распада капсул определяют сразу после производства капсул и после хранения в течение шести недель при температуре 5°C/влажности окружающей среды, при температуре 25°C/60% ОВ и температуре 40°C/75% ОВ. Результаты демонстрируют сходную стабильность различных составов. Некоторое количество продуктов распада образовывается после хранения при температуре 40°C/75% ОВ в течение шести недель и ожидается, что вышеперечисленные составы имеют срок годности приблизительно 9 месяцев при температуре 2-25°C.

Исследование in vivo

Проведено исследование *in vivo*. Двенадцать собак породы Бигль женского пола, имеющих вес тела в диапазоне 7,44-12,9 кг, в возрасте 1-2 лет на момент дозирования распределяют в различные группы дозирования, где им вводят исследуемые составы в соответствии со схемой, продемонстрированной в Таблице 9.

Таблица 9

25

Неделя	Группа No.	Состояние перед дозированием натошак/после приема пищи	Доза тестостерона ундеканата	Состав
1	1	Натошак	40 мг	Композиция В с 9% Тестостерона ундеканата
	2	После приема пищи	40 мг	Композиция Н с 9% Тестостерона ундеканата
	3	Натошак	40 мг	АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС
2	1	После приема пищи	40 мг	Композиция В с 9% Тестостерона ундеканата
	2	Натошак	40 мг	Композиция Н с 9% Тестостерона ундеканата
	3	После приема пищи	40 мг	АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС
3	1	Натошак	40 мг	Композиция В с 9% Тестостерона ундеканата
	2	После приема пищи	40 мг	Композиция Н с 9% Тестостерона ундеканата
	3	Натошак	40 мг	АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС

40

Для тестостерона среднее значение $AUC_{0-12ч}$ составляет 23,5 и 33,8 нмоль*ч для Композиции В и Композиции Н, соответственно, у собак, получавших дозу натошак, по сравнению с 9,57 нмоль*ч для препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС. Среднее значение $AUC_{0-12ч}$ увеличивается до 90,8 и 123 нмоль*ч для Композиции В и Композиции Н, соответственно, у собак, при введении им дозы после приема пищи с высоким содержанием жиров, по сравнению с 50,6 нмоль*ч для препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС. Среднее значение C_{max} составляет 11,0 и 18,5 нмоль для Композиции В и Композиции Н, соответственно, у собак, получающих дозу натошак, по сравнению с 4,89 нмоль для препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС. Среднее значение C_{max}

45

повышается до 42,3 и 57,9 нмоль для Состава В и Состава Н, соответственно, у собак, при введении дозы после приема пищи с высоким содержанием жиров, по сравнению с 18,2 нмоль для препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС. В дополнение, медиана T_{max} увеличивается с 1,5, 1,2, 2,2 ч в состоянии натощак до 3,0, 3,0 и 4,0 ч для Композиции В, Композиции Н и препарат АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС, соответственно, при дозировании одновременно с приемом пищи, богатой жирами.

Для тестостерона ундеканоата (ТУ) среднее значение $AUC_{0-12ч}$ составляет 205 и 423 нмоль*ч для Композиции В и Композиции Н, соответственно, у собак, получавших дозу натощак, по сравнению с 89,1 нмоль*ч для препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС. Среднее значение $AUC_{0-12ч}$ увеличивается до 1660 и 2300 нмоль*ч для Композиции В и Композиции Н, соответственно, у собак, при введении дозы после приема пищи с высоким содержанием жиров, по сравнению с 1130 нмоль*ч для препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС. Среднее значение C_{max} составляет 144 и 311 нмоль для Композиции В и Композиции Н, соответственно, у собак, получавших дозу натощак, по сравнению с 55,6 нмоль*ч для препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС. Среднее значение C_{max} повышается до 1090 и 1550 нмоль для Состава В и Состава Н, соответственно, у собак, при введении дозы после приема пищи с высоким содержанием жиров, по сравнению с 512 нмоль для препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС. В дополнение, медиана T_{max} увеличивается с 1,5, 1,5, 2,5 ч в состоянии натощак до 2,5, 2,5 и 3,0 ч для Композиции В, Композиции Н и препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС, соответственно, при дозировании одновременно с приемом пищи, богатой жирами

Отношения $AUC_{0-12ч}$ тестостерона для исследуемых составов после приема пищи и натощак составляют 3,86, 3,64 и 5,29 для Композиции В, Композиции Н и препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС, соответственно. Отношения $AUC_{0-12ч}$ тестостерона ундеканоата для исследуемых составов после приема пищи и натощак составляют 8,10, 5,44 и 12,7 для Композиции В, Композиции Н и препарата АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС, соответственно. Хотя ожидается наличие значительного влияния приема пищи в исследуемых составах, исследуемые составы демонстрируют пониженное соотношение экспозиции между состоянием после приема пищи и натощак по сравнению с препаратом АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС.

При рассмотрении соотношений $AUC_{0-12ч}$ тестостерона для исследуемых составов в сравнении с препаратом АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС при дозировании после приема пищи, соотношения $AUC_{0-12ч}$ тестостерона для исследуемых составов по сравнению с препаратом АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС при дозировании одновременно с приемом пищи, богатой жирами, составляет 1,79 и 2,43 для Композиции В и Композиции Н, соответственно. В состоянии натощак повышение экспозиции доходит до 2,46 раз и 3,53 раз для Композиции В и Композиции Н, соответственно. Для тестостерона ундеканоата соотношения $AUC_{0-12ч}$ исследуемых составов по сравнению с препаратом АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС при дозировании одновременно с приемом пищи, богатой жирами, составляют 1,47 и 2,04 для Композиции В и Композиции Н, соответственно.. В состоянии натощак повышение экспозиции дошло до 2,30 раз и 4,75 раз для Композиции В и Композиции Н, соответственно.

Подводя итоги, на основании результатов данного исследования с участием собак, можно сказать, что влияние приема пищи все еще наблюдается в исследуемых составах. Тем не менее, исследуемые составы продемонстрировали значимое повышение экспозиции по сравнению с препаратом АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС (в среднем она

приблизительно в 2 раза выше после приема пищи и приблизительно в 3,5 раза выше в состоянии натощак для тестостерона ундеканоата). Для исследуемых составах наблюдается снижение соотношения экспозиции между состоянием после приема пищи и состоянием натощак по сравнению с препаратом АНДРИОЛ ТЕСТОКАПС.

5

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтический состав, включающий:

тестостерона ундеканоат, где количество тестостерона ундеканоата составляет приблизительно от 6% до 12% по весу;

10

растворимый в воде сурфактант, где растворимый в воде сурфактант выбран из группы, состоящей из глицерина, этиленгликоля, полиэтиленгликоля, сорбита и пропиленгликоля; неионный сурфактант, где неионный сурфактант выбран из группы, состоящей из сорбитана моноолеата, полисорбата 80 и полиэтоксифирированного касторового масла и нерастворимый в воде сурфактант, где нерастворимый в воде сурфактант выбран из группы, состоящей из пропиленгликольмонокаприлата, пропиленгликольмонолаурата, пропиленгликольрицинолеата, пропиленгликольмоноолеата, пропиленгликольдикаприлата/дикапрата и пропиленгликольдиооктаноата, и

усвояемый сложный эфир длинноцепочечной жирной кислоты.

20

2. Фармацевтический состав по п. 1, где растворимый в воде сурфактант, неионный сурфактант и нерастворимый в воде сурфактант присутствуют в весовом соотношении 1:3:5.

3. Фармацевтический состав по п. 1, где растворимый в воде сурфактант представляет собой пропиленгликоль.

25

4. Фармацевтический состав по п. 1, где нерастворимый в воде сурфактант представляет собой пропиленгликольмонокаприлат.

5. Фармацевтический состав по п. 1, где неионный сурфактант представляет собой полиэтоксифирированное касторовое масло.

30

6. Фармацевтический состав по п. 1, где усвояемый сложный эфир длинноцепочечной жирной кислоты выбирают из группы, состоящей из глицеринтриолеата и этилолеата.

7. Фармацевтический состав по п. 1, где усвояемый сложный эфир длинноцепочечной жирной кислоты представляет собой этилолеат.

8. Фармацевтический состав по п. 1, где количество усвояемого сложного эфира длинноцепочечной жирной кислоты составляет приблизительно 5% по весу.

35

9. Фармацевтический состав по п. 1, где количество тестостерона ундеканоата составляет менее 10% по весу.

10. Применение состава по п. 1 для лечения гипогонадизма.

11. Фармацевтический состав, состоящий из:

40

тестостерона ундеканоата, где количество тестостерона ундеканоата составляет приблизительно от 6% до 12% по весу;

пропиленгликоля;

пропиленгликольмонокаприлата;

полиэтоксифирированного касторового масла и

усвояемого сложного эфира длинноцепочечной жирной кислоты.

45