

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191378** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.10.04

(22) Дата подачи заявки
2019.12.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/568* (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 5/26 (2006.01)
C07J 1/00 (2006.01)

(54) **АКТИВНЫЕ СЛОЖНОЭФИРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕСТОСТЕРОНА, ИХ
КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/779,854**

(32) **2018.12.14**

(33) **US**

(86) **PCT/CA2019/051793**

(87) **WO 2020/118437 2020.06.18**

(71) Заявитель:

АЦЕРУС БИОФАРМА ИНК. (CA)

(72) Изобретатель:

**Брайсон Натан, Шарма Авинаш
Чандер (CA)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым соединениям и композициям, содержащим производные активного ингредиента тестостерона и новые производные тестостерона, новым способам тестостерона, новым композициям тестостерона, новым тестостероновым изделиям для получения фармацевтических препаратов и новым терапевтическим применениям тестостерона.

A1

202191378

202191378

A1

**АКТИВНЫЕ СЛОЖНОЭФИРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕСТОСТЕРОНА, ИХ
КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ**

[0001] ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к новым композициям, содержащим активные сложноэфирные производные тестостерона, способам, композициям и фармацевтическим препаратам и их терапевтическому применению.

[0003] ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0004] Тестостерон представляет собой эндогенный половой стероид. Тестостерон является основным мужским половым гормоном и анаболическим стероидом. У мужчин тестостерон играет ключевую роль в развитии мужских репродуктивных тканей, таких как семенники и предстательная железа, а также связан с развитием вторичных половых признаков, таких как увеличение мышечной и костной массы и рост волос на теле. Кроме того, тестостерон влияет на здоровье и хорошее самочувствие, а также предотвращает остеопороз. Недостаточный уровень тестостерона у детей может привести к недостаточному физическому и половому развитию, в то время как у взрослых мужчин низкий уровень тестостерона может привести к физическим симптомам - упадку сил и низкому либидо, в дополнение к аномалиям, включающим слабость и потерю костной ткани.

[0005] Тестостерон может быть получен в виде различных фармацевтических препаратов. В большинстве препаратов тестостерон растворен в носителе, и указанный носитель наносится на часть тела, откуда происходит доставка. Например, тестостерон можно вводить интраназально посредством назальной фармацевтической композиции, составленной с пролекарством тестостерона, таким как пропионат тестостерона, энантат тестостерона, ципионат тестостерона и ундеканоат. Инъекционные формы тестостерона и сложноэфирные пролекарства тестостерона перед инъекцией растворяют в растительном масле или бензилбензоате. В формах для местного применения тестостерон заключен в спирте или жирном материале, который наносится на кожу.

[0006] Что касается назального пути введения, в документе WO/2012/156820 описан состав тестостерона, в котором активное вещество растворено в касторовом масле в концентрации 4,5%.

[0007] Сходным образом, в заявке на патент США № 15/507246 описан назальный состав пропионата тестостерона, в котором активное вещество растворено в смеси триглицеридов со средней длиной цепи, этоксилированного касторового масла и воды. Приведены примеры композиций, содержащих 1,2% и 2,2% тестостерона, для лечения тревоги и страха.

[0008] Платформа для назальной доставки имеет несколько преимуществ. Фармакокинетика лекарственного средства демонстрирует быстрое всасывание (T_{max} примерно 45-60 мин) и быстрое вымывание после каждой дозы. см. Rogol *et al* .: *Andrology*, 2016, 4, 46. Указанный конкретный профиль, по-видимому, демонстрирует исходный уровень эндогенного тестостерона, который остается постоянным и неизменным даже после 1 года лечения, что означает, что лежащие в основе механизмы гипогонадальной обратной связи остаются активными. Это дополнительно подтверждается измерениями, которые показывают, что гонадотропины, лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон остаются в нормальном диапазоне значений. Кроме того, уровни гематокрита изменяются очень незначительно при замене тестостерона назальным тестостероном. Наконец, общая суточная доза при назальной доставке составляет от 22 до 33 мг, что существенно меньше, чем у других трансдермальных (местных) гелевых продуктов, которые имеют начальную дозу в диапазоне 50 мг и обычно вводятся в дозах в среднем диапазоне 60-80 мг. Более низкая доза, вероятно, может обуславливать лучший профиль безопасности тестостерона, поскольку имеется меньше метаболитов, которые могут взаимодействовать с физиологией организма и должны быть устранены.

[0009] Таким образом, было бы преимуществом иметь продукт для замены тестостерона, который мог бы обеспечить все положительные аспекты назального тестостерона, но мог бы быть полезен при применении однократной дозы. Поскольку объем, который может быть введен в нос с помощью однократной дозы, также ограничен примерно 150 мкл, и, следовательно, вышеупомянутая общая суточная доза должна содержаться в этом объеме носителя, содержащего активное вещество, что до настоящего времени было невозможно.

[0010] Таким образом, в настоящем изобретении описаны составы и продукты с высокой концентрацией для назальной доставки. Более конкретно, в настоящем изобретении предложены новые назальные составы на основе пролекарств сложных эфиров тестостерона.

[0011] **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0012] В настоящем изобретении преодолены недостатки и изъяны известных из уровня техники назальных композиций тестостерона за счет открытия композиций и продуктов с высокой концентрацией тестостерона для назальной доставки. Более конкретно, в настоящем изобретении предложены новые назальные составы на основе пролекарств сложных эфиров тестостерона. В соответствии с настоящим изобретением сложные эфиры тестостерона, такие как пропионат, энантат, ципионат и ундеканонат, демонстрируют значительно улучшенную растворимость в растительных маслах.

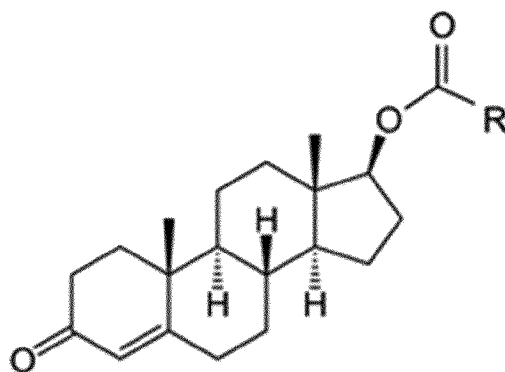
[0013] **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ И ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ**

[0014] В соответствии с настоящим изобретением и в контексте настоящего документа следующие термины имеют следующее значение, если явно не указано иное.

[0015] «Сложный эфир тестостерона», используемый в контексте настоящей заявки, представляет собой производное тестостерона, содержащее по меньшей мере одно замещение гидроксильной группы в цикlopентильном кольце стероидного ядра ацильной функциональной группой или замещенной ацильной функциональной группой, как эти функциональные группы определены ниже. Когда предел атомов углерода назначается сложному эфиру тестостерона, такой предел атомов углерода относится только к атомам углерода при ацильном замещении. Термины «сложный эфир тестостерона», «производное тестостерона» или «пролекарство тестостерона» используются взаимозаменяемо, если конкретно не указано иное, и отличаются от исходной молекулы «тестостерона».

[0016] Термин «физиологически расщепляемый сложный эфир» относится к производному гидроксила формулы (I) и кислоте или производному кислоты, где продукт расщепляется в организме с образованием соединения формулы (I) или активного метаболита. Такой физиологически расщепляемый эфир можно рассматривать как «пролекарство». Такое «пролекарство» является ценным, если оно увеличивает биодоступность соответствующего гидроксильного соединения, когда такое пролекарство вводят субъекту. Например, «пролекарство», вводимое интраназально, может легче всасываться в кровь, может способствовать доставке исходного соединения в биологический компартмент субъекта, такой как мозг или лимфатическая система, что также может иметь более благоприятное восприятие пациентом, профили безопасности и/или фармакокинетику для конкретного приспособления к субъектам для применения по предполагаемому показанию. Общий обзор пролекарств представлен в (1) «Pro-drugs As Novel Delivery Systems», том 14 из серии ACS Symposium, авт. T. Higuchi и V. Stella, и в (2) «Bioreversible Carriers in Drug Design,» American Pharmaceutical Association, Pergamon Press, 1987, Edward B. Roche, Ed.

[0017] Формула I согласно настоящему изобретению выглядит следующим образом:



[0018] Тестостерон этерифицируют в различных фармацевтических препаратах, при этом сложные эфиры пропионата, энантата, ципионата и ундеканоата продаются в виде пероральных или инъекционных составов для лечения гипогонадизма.

[0019] Карбоновые кислоты, которые образуют «карбонильную группу» сложного эфира, то есть $-C(O)-R$, которые быть использованы в качестве производных согласно настоящему

изобретению и образуют «пролекарство», включают монокарбоновые кислоты, полученные из незамещенных или замещенных низших линейных или разветвленных цепей алкильных, алкенильных, алкинильных или арилакильных соединений. R определен, например, в параграфах [0020]-[0036]. Встречающиеся в природе карбоновые кислоты обычно являются предпочтительным классом, который может быть приемлемым, расщепляемым сложным эфиром фармацевтически активного ингредиента.

[0020] Термин «низший алкил» карбоновой кислоты относится к одновалентному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу, имеющему от одного до двенадцати (12) атомов углерода, связанных с карбоксильной группой. Алкил может иметь прямую цепь (т.е. линейную), разветвленную цепь или циклическую структуру. Типичные примеры низших алкильных радикалов включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, изопропил, изобутил, изопентил, амил, втор-бутил, трет-бутил, трет-пентил, циклопропил, циклобутил, циклопентилэтил (ципионат), ундеканоат и подобные.

[0021] В настоящем документе термин «насыщенный» означает, что соединение или группа, модифицированные таким образом, не имеют двойных углерод-углеродных и тройных углерод-углеродных связей, за исключением случаев, указанных ниже. В случае замещенных вариантов насыщенных групп может присутствовать одна или более двойных связей углерод-кислород или двойная связь углерод-азот. И когда такая связь присутствует, то не исключаются двойные связи углерод-углерод, которые могут возникать как часть кето-енольной таутомерии или имин/енаминной таутомерии.

[0022] Термин «алифатический» при использовании без модификатора «замещенный» означает, что модифицированное таким образом соединение/группа является ациклическим или циклическим, но неароматическим углеводородным соединением или группой. В алифатических соединениях/группах атомы углерода могут быть соединены между собой в прямые цепи, разветвленные цепи или неароматические кольца (алициклические). Алифатические соединения/группы могут быть насыщенными, то есть соединенными одинарными связями (алканы/алкил) или ненасыщенными, с одной или более двойными связями (алкены/алкенил) или с одной или более тройными связями (алкины/алкинил).

[0023] Термин «алкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной насыщеннй алифатической группе с атомом углерода в качестве места присоединения, линейной или разветвленной ациклической структуре и с отсутствием других атомов, кроме углерода и водорода. Группы $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Pr или пропил), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*i*-Pr, ¹Pr или изопропил), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (втор-бутил), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (изобутил), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (трет-бутил, *m*-бутил, *t*-Bu или ³Bu) и $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (неопентил) являются неограничивающими примерами алкильных групп.

[0024] Термин «алкандиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной насыщеннй алифатической группе с одним или двумя насыщенными атомами углерода в качестве места (мест) присоединения, линейной или разветвленной ациклической структурой, отсутствием углерод-углеродных двойных или тройных связей и отсутствием других атомов, кроме углерода и водорода. Группы $-\text{CH}_2-$ (метилен), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ являются неограничивающими примерами алкандиильных групп. «Алкан» относится к соединению H-R, где R представляет собой алкил, согласно определению данного термина выше. При использовании любого из этих терминов с модификатором «замещенный» один или более атомов водорода независимо замещены $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Следующие группы являются неограничивающими примерами замещенных алкильных групп: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$.

[0025] Термин «алкенил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве места присоединения, линейной или разветвленной ациклической структурой, по меньшей мере одной углерод-углеродной неароматической двойной связью, отсутствием углерод-углеродных тройных связей и отсутствием других атомов, кроме углерода и водорода. Неограничивающие примеры включают: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (винил), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (аллил), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$.

[0026] Термин «алкендиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной ненасыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве мест присоединения, линейной или разветвленной, линейной или разветвленной ациклической структурой, по меньшей мере одной неароматической углерод-углеродной двойной связью, с отсутствием углерод-углеродных тройных связей и с отсутствием других атомов, кроме углерода и водорода. Группы $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}.\text{dbd}.\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ являются неограничивающими примерами алкендиильных групп. Следует отметить, что, хотя алкендиильная группа является алифатической, после соединения на обоих концах, указанная группа не исключается из формирования части ароматической структуры. Термины «алкен» или «олефин» являются синонимами и относятся к соединению, имеющему формулу $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой алкенил, согласно определению данного термина выше. Термин «концевой алкен» относится к алкену, имеющему только одну двойную углерод-углеродную связь, причем эта связь образует винильную группу на одном конце молекулы. При использовании любого из этих терминов с модификатором «замещенный» один или более атомов водорода независимо замещены $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Группы $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ и $-\text{CH}=\text{CHBr}$ являются неограничивающими примерами замещенных алкенильных групп.

[0027] Термин «алкинил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве места присоединения, линейной или разветвленной ациклической структурой, по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связью и с отсутствием других атомов, кроме углерода и водорода. В настоящем документе термин алкинил не исключает наличия одной или более неароматических углерод-углеродных двойных связей. Группы $-\text{CCH}$, $-\text{CCCH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CCCH}_3$ являются неограничивающими примерами алкинильных групп. «Алкин» относится к соединению $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой алкинил.

[0028] При использовании любого из этих терминов с модификатором «замещенный» один или более атомов водорода независимо замещены $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

CO_2CH_3 , $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

[0029] Термин «арил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ненасыщенной ароматической группе с ароматическим атомом углерода в качестве места присоединения, причем указанный атом углерода образует часть одной или более шестичленной ароматической кольцевой структуры, где все атомы кольца представляют собой углерод, и где группа состоит только из атомов углерода и водорода. Если присутствует более одного кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. Используемый в настоящем документе термин не исключает присутствия одной или более алкильных или аралкильных групп (если позволяет ограничение числа атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил (Ph), метилфенил, (диметил)фенил, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (этилфенил), нафтил и одновалентную группу, полученную из бифенила. Термин «арендиил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к двухвалентной ароматической группе с двумя ароматическими атомами углерода в качестве мест присоединения, причем указанные атомы углерода образуют часть одной или нескольких шестичленных ароматических кольцевых структур, в которых все атомы кольца представляют собой углерод, и где одновалентная группа состоит только из атомов углерода и водорода. Используемый в настоящем документе термин не исключает присутствия одной или более алкильных, арильных или аралкильных групп (если позволяет ограничение углеродного числа), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. Если присутствует более одного кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. Неконденсированные кольца могут быть соединены посредством одного или более из следующего: ковалентной связи, алкандиильной или алкендиильной групп (если позволяет ограничение числа атомов углерода). Неограничивающие примеры арендиильных групп включают:

[0030] «Арен» относится к соединению $\text{H}-\text{R}$, где R представляет собой арил, согласно определению данного термина выше. Бензол и толуол являются неограничивающими примерами аренов.

[0031] При использовании любого из этих терминов с модификатором «замещенный» один или более атомов водорода независимо замещены --OH, --F, --Cl, --Br, --I, --NH₂, --NO₂, --CO₂H, --CO₂CH₃, --CN, --SH, --OCH₃, --OCH₂CH₃, --C(O)CH₃, --NHCH₃, --NHCH₂CH₃, --N(CH₃)₂, --C(O)NH₂, --OC(O)CH₃ или --S(O)₂NH₂.

[0032] Термин «аралкил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной группе - алкандиил-арилу, в которой термины алкандиил и арил используются в соответствии с определениями, приведенными выше. Неограничивающими примерами являются: фенилметил (бензил, Bn) и 2-фенилэтил.

[0033] При использовании любого из этих терминов с модификатором «замещенный» один или более атомов водорода из алкандиильной и/или арильной группы независимо замещены --OH, --F, --Cl, --Br, --I, --NH₂, --NO₂, --CO₂H, --CO₂CH₃, --CN, --SH, --OCH₃, --OCH₂CH₃, --C(O)CH₃, --NHCH₃, --NHCH₂CH₃, --N(CH₃)₂, --C(O)NH₂, --OC(O)CH₃ или --S(O)₂NH₂. Неограничивающими примерами замещенных аралкилов являются: (3-хлорфенил)-метил и 2-хлор-2-фенил-эт-1-ил.

[0034] Термин «гетероарил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к одновалентной ароматической группе с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве места присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота образуют часть одной или более ароматических кольцевых структур, где по меньшей мере один из атомов кольца представляет собой азот, кислород или серу, и где гетероарильная группа состоит только из атомов углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. Если присутствует более одного кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. Используемый в настоящем документе термин не исключает присутствия одной или более алкильных, арильных и/или аралкильных групп (если позволяет ограничение числа атомов углерода), присоединенных к ароматическому кольцу или ароматической системе колец. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают фуранил, имидазолил, индолил, индазолил (Im), изоксазолил, метилпиридинил, оксазолил, фенилпиридинил, пиридинил, пирролил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, хиназолил, хиноксалинил, триазинил, тетразолил, тиазолил, тиенил и триазилил. Термин «N-гетероарил» относится к гетероарильной группе с атомом азота в качестве места присоединения. «Гетероарен» относится к соединению H--R, где R

представляет собой гетероарил. Пиридин и хинолин являются неограничивающими примерами гетероаренов. При использовании этих терминов с модификатором «замещенный» один или более атомов водорода независимо замещены --OH, --F, --Cl, --Br, --I, --NH₂, --NO₂, --CO₂H, --CO₂CH₃, --CN, --SH, --OCH₃, --OCH₂CH₃, --C(O)CH₃, --NHCH₃, --NHCH₂CH₃, --N(CH₃)₂, --C(O)NH₂, --OC(O)CH₃ или --S(O)₂NH₂.

[0035] Термин «ацил» при использовании без модификатора «замещенный» относится к группе --C(O)R, в которой R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, арил, аралкил или гетероарил, согласно определениям данных терминов выше. Группы --CHO, --C(O)CH₃ (ацетил, Ac), --C(O)CH₂CH₃, --C(O)CH₂CH₂CH₃, --C(O)CH(CH₃)₂, C(O)CH(CH₂)₂, C(O)C₆H₅, --C(O)C₆H₄CH₃, --C(O)CH₂C₆H₅, --C(O)(имидазолил) являются неограничивающими примерами ацильных групп. «Тиоацил» определяется аналогичным образом, за исключением того, что атом кислорода группы --C(O)R замещен атомом серы, --C(S)R. Термин «альдегид» соответствует алкану, определенному выше, в котором по меньшей мере один из атомов водорода был замещен группой --CHO. При использовании любого из этих терминов с модификатором «замещенный» один или более атомов водорода (включая атом водорода, непосредственно присоединенный к атому углерода карбонильной или тиокарбонильной группы, если таковая имеется) были независимо замещены --OH, --F, --Cl, --Br, --I, --NH₂, --SH, --OCH₃, --OCH₂CH₃, --NHCH₃, --NHCH₂CH₃, --N(CH₃)₂, --OC(O)CH₃ или --S(O)₂NH₂. Группы --C(O)CH₂CF₃, --CO₂ (карбоксил), --CO₂CH₃ (метилкарбоксил), --CO₂CH₂CH₃, --C(O)NH₂ (карбамоил) и --CON(CH₃)₂ являются неограничивающими примерами замещенных ацильных групп. Термин низшая «алкенильная» карбоновая кислота относится к алифатической группе, которая имеет 1-12 атомов углерода, может быть линейной, разветвленной цепью и циклическими группами и иметь не более 3 двойных связей, все из которых могут быть необязательно замещены аналогично алкильной группе. Типичные примеры низших алкенильных радикалов в карбоновых кислотах включают винил (этенил), аллил (пропен-3-ил), 1-бутен-4-ил; 2-бутен-4-ил, 1-пентен-5-ил и подобные.

[0036] Термин «фармацевтически приемлемая карбоновая кислота» означает фрагмент карбоновой кислоты, пригодный для образования фармацевтических составов и композиций, которые также являются физиологически приемлемыми и в целом нетоксичными для субъекта, получающего указанный фрагмент.

[0037] Фармацевтические композиции

[0038] Способы назального введения лекарственных средств на основе гормонов известны, например, носитель на масляной основе для введения лекарственных средств описан в публикации патента США № 2012-0009250 A1 и публикации патента США № 2017-0281644 A1, которые включены в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

[0039] Некоторые примеры носителей на основе липидов для пероральной доставки описаны в патенте США № 6096338, который включен в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки. Диоксид кремния, подобный этому, использовался для получения тиксотропных композиций с 1980-х годов и описан в патенте США № 4497918, который включен в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки. Тиксотропные макроэмульсии, содержащие как масляную, так и водную фазы, пригодные для применения в настоящем изобретении, описаны в публикации патента США № 2017-0348276 A1, который включен в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

[0040] Согласно некоторым вариантам реализации состав содержит: (1) этерифицированное производное тестостерона; (2) масляный носитель; и (3) смачивающий агент или смесь смачивающих агентов и/или фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество или смесь поверхностно-активных веществ.

[0041] Согласно другим вариантам реализации состав содержит: (1) этерифицированное производное тестостерона; (2) масляный носитель; (3) смачивающий агент или смесь смачивающих агентов и/или фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество или смесь поверхностно-активных веществ; и (4) загуститель.

[0042] Согласно другим вариантам реализации состав содержит: (1) этерифицированное производное тестостерона; (2) масляный носитель; (3) смачивающий агент или смесь смачивающих агентов и/или фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество или смесь поверхностно-активных веществ; и (4) загуститель; и (5) необязательно воду.

[0043] Согласно другим вариантам реализации состав содержит: (1) этерифицированное производное тестостерона; (2) масляный носитель; (3) смачивающий агент или смесь смачивающих агентов и/или фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество или смесь поверхностно-активных веществ; и (4) загуститель; и (5) необязательно воду; где комбинация или смесь ингредиентов приводит к образованию тиксотропной смеси.

[0044] Согласно другим вариантам реализации состав содержит: (1) этерифицированное производное тестостерона; (2) масляный носитель; (3) смачивающий агент или смесь смачивающих агентов и/или фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество или смесь поверхностно-активных веществ и (4) загуститель, такой как коллоидный диоксид кремния; где комбинация ингредиентов приводит к образованию тиксотропной смеси.

[0045] Согласно определенным вариантам реализации масляный носитель выбран из группы, состоящей из: фармацевтически приемлемого растительного масла, моноглицерида, диглицерида, изобутирата ацетата сахарозы (SAIB), синтетического триглицерида, синтетического масла и любой их комбинации или смеси.

[0046] Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтически приемлемое растительное масло выбрано из группы, состоящей из: масла сладкого миндаля (*Prunus dulcis*), миндального масла первого отжима (*Prunus amygdalus*), масла алоэ вера (*Aloe barbadensis*), масла косточек абрикоса (*Prunus armeniaca*), арганового масла (*Argania spinosa*), масла авокадо (*Persea americana*), масла абрикоса (*Prunus armeniaca*), масла амлы (*Embllica officinalis*), масла бурачника (*Borago officinalis*), масла черного тмина (*Nigella sativa*), касторового масла (*Ricinus communis*), масла моркови (*Daucus carota*), кокосового масла (*Cocus nucifera*), кукурузного масла, масла огурца (*Cucumis sativa*), хаульмугрового масла (*Hydnocarpus wightianus*), жира эму (*Dromaius novae-Hollandiae*), масла примулы вечерней (*Oenothera biennis*), масла льняного семени (*Linum usitatissimum*), масла виноградных косточек (*Vitus vinifera*), масла лещинного ореха (Avekkana), рафинированного масла жожоба (*Simmondsia chinensis*), масла моринги (*Moringa oliefera*), масла марулы (*Sclerocarya birrea*), масла пшеницы обыкновенной (*Triticum vulgare*), масла макадамии (*Macadamia ternifolia*), масла мускусной дыни (*Cuvumis melon*), мускусного масла (*Abelmoschus moschatus*), горчичного масла, масла нима (*Azadirachta indica*), оливкового масла (*Olea europaea*), масла из персиковых косточек (*Prunus persica*), арахисового

масла (*Arachis hypogaeae*), масла из семян граната (*Punica granatum*), масла псоралеи (*Psoralea corylifolia*), масла примулы (*Oenothera bienni*), масла семян папайи (*Carica nanайя*), масла из семян шиповника (*Rosa rubiginosa*), сафлорового масла, кунжутного масла (рафинированного) (*Sesamum indicum*), облепихового масла (*Hippophae rhamnoides*), соевого масла (*Soja hispida*), подсолнечного масла (*Helianthus annuus*), масла сладкого миндаля (*Prunus amygdalus* Var. Dulcus), масла из косточек черешни (*Prunus avium*), масла грецкого ореха (*Juglans regia*), масла арбуза (*Citrullus vulgaris*).

[0047] Фармацевтически приемлемые синтетические масла согласно настоящему изобретению включают SAIB, полиэтиленгликоль (ПЭГ), полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль (полоксамеры), алкил-модифицированный ПЭГ или полоксамеры, силикон и минеральное масло.

[0048] Согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации масляный носитель включает триглицериды со средней длиной цепи, касторовое масло, кунжутное масло, ПЭГ, полоксамер, SAIB или их смеси.

[0049] Согласно некоторым вариантам реализации терапевтическое активное вещество тестостерона или смесь активных веществ выбраны из одной или более групп, состоящих из соединений, описанных выше при помощи Формулы 1, и описанных в Примерах 1 и 2.

[0050] Согласно некоторым вариантам реализации терапевтически активное вещество тестостерона предпочтительно выбирают из группы, состоящей из описанных соединений: пропионат тестостерона, энантат тестостерона, ципионат тестостерона, ундеканат тестостерона и их комбинации или смеси.

[0051] Согласно конкретным вариантам реализации смачивающий агент или смесь смачивающих агентов и/или фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество или смесь поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из: полисорбата, гидрогенизированного полиоксиэтиленового растительного масла, полиоксиэтиленового растительного масла; полиоксиэтиленового эфира сорбита и жирной кислоты; блок-сополимера полиоксиэтилена и полиоксипропилена; сложного эфира полиглицерина и жирной

кислоты; полиоксиэтиленглицерида; полиоксиэтиленстерола или его производного или аналога; реакционной смеси полиолов и по меньшей мере одного члена группы, состоящей из жирных кислот, глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, фракционированных масел и стеролов; токоферилполиэтиленглицольсукцината; сложного эфира сахаров; простого эфира сахаров; сахароглицерида; алкилглюкозида; алкилмальтозида; алкилтиоглюкозидов; лаурилмакроголглицерида; простого алкилового эфира полиоксиэтилена; полиоксиэтиленалкилфенола; полиэтиленгликолевого эфира жирной кислоты; сложного эфира полиэтиленглицольглицерина и жирной кислоты; сложного эфира полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты; блок-сополимера полиоксиэтилена и полиоксипропилена, такого как полксамер-108, 188, 217, 238, 288, 338, 407, 124, 182, 183, 212, 331 или 335, и их комбинации или смеси; ионного гидрофильного поверхностно-активного вещества, такого как додецилсульфат натрия или докузат натрия; желчной кислоты; холевой кислоты; дезоксихолевой кислоты; хенодезоксихолевой кислоты; их солей и их комбинаций или смесей.

[0052] Согласно определенным вариантам реализации состав дополнительно содержит агент, модифицирующий реологию (загуститель). Загуститель предпочтительно добавляют в основную жидкую фазу (масло или воду) состава. Для составов, в которых основная фаза представляет собой масло (с водной фазой или без нее), фармацевтически приемлемые загустители будут выбраны из коллоидного диоксида кремния, силикатов, оксида алюминия, высокомолекулярного полимера или твердого/воскообразного вещества, пчелиного воска, оксида алюминия, диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния, силикатов и восков с высокой температурой плавления, цетостеарилового спирта и их комбинаций или смесей. Для составов, в которых основная фаза является водной, загуститель будет представлять собой фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер, выбранный из группы, состоящей из: ГПМЦ, ГПЦ, КМЦ натрия, МКЦ, природных камедей, таких как ксантановая камедь, гуаровая камедь, аравийская камедь, трагакантовая камедь, крахмалов, таких как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал и их комбинации или смеси. Загустители могут быть добавлены к обеим фазам в смешанной фазовой системе.

[0053] Согласно некоторым вариантам реализации состав, содержащий воду, может дополнительно содержать поверхностно-активное вещество и осмотический компонент.

[0054] Согласно некоторым вариантам реализации поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из: дистеарата гликоля, триолеата сорбитана, изостеарата пропиленгликоля, стеарата гликоля, сесквиолеата сорбитана, лецитина, олеата сорбитана, моностеарата сорбитана NF, стеарата сорбитана, изосостеарата сорбитана, стеарета-2, олета-2, глицериллаурата, цетета-2, диполигидроксистеарата ПЭГ-30, глицерилстеарата SE, стеарата сорбита (и) кокоата сахарозы, дилаурата ПЭГ-4, сесквистеарата метилглюкозы, диолеата ПЭГ-8 лецитина HLB (вариабельный), сорбитанлаурата, сорбитанлаурата, ПЭГ-40 сорбитанперолеата, лабрафила M1944CS, лаурета-4, глицерилкокоата ПЭГ-7, миндальных глицеридов ПЭГ-20, ПЭГ-25 гидрогенизированного касторового масла, стеарамида MEA, глицерилстеарата (и) стеарата ПЭГ-100, полисорбата 85, оливата ПЭГ-7, цетеарилглюкозида, стеарамида MEA, олеата ПЭГ-8, полиглицерил-3-метилглюкозного дистеарата, олета-10, олеилового эфира NF олета-10 / полиоксила 10, цетета-10, лаурата ПЭГ-8, кокамида MEA, полисорбата 60 NF, полисорбата 60, полисорбата 80, изостеарета-20, глицеридов миндаля ПЭГ-60, сесквистеарата метилглюкозы ПЭГ-20, цетеарета-20, олета-20, стеарета-20, стеарета-20, стеарета-21, стеарета-21, цетета-20, стеарета-100 и их комбинаций или смесей.

[0055] Согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации терапевтически активный тестостерон представляет собой пропионатный эфир активного тестостерона, масляный носитель представляет собой касторовое масло, а смачивающий агент представляет собой олеилполиоксилглицериды. Необязательно в качестве предпочтительного загустителя используют диоксид кремния.

[0056] Соединениями, пригодными для применения в настоящем изобретении, являются соединения формулы (I), как определено в настоящем документе. Активные сложноэфирные производные тестостерона (3 α -гидрокси-3 β -метил-5 α -пренан-20-он) являются предпочтительными соединениями. Как упоминалось выше, также применим физиологически расщепляемый сложный эфир 3-гидроксигруппы, особенно тестостерона. Хотя карбоновые кислоты, из которых могут быть получены такие сложные эфиры, были упомянуты в общем виде ранее, ниже приведен список карбоновых кислот, пригодных для образования сложных

эфиров в положении 3: уксусная кислота, н-пропионовая кислота, н-масляная кислота, трет-бутилкарбоновая кислота, н-пентановая кислота, бензойная кислота, гептановая кислота, циклопентилпропионовая кислота, ундекановая кислота, морфолинокарбоновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, глутаровая кислота, адипиновая кислота, пимелиновая кислота, субериновая кислота, н-пропеновая кислота, е-бутеновая кислота и подобные. .

[0057] Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить любым подходящим путем, который обеспечит введение предполагаемого производного (производных) активного сложного эфира тестостерона пациенту в растворимой форме и, следовательно, преодоление ограничения растворимости тестостерона. Композиции согласно настоящему изобретению представляют собой пролекарства и после введения, под действием гидролаз или естественного гидролиза, превращаются в тестостерон. Способ введения может быть перназальным или интраназальным.

[0058] Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, например, растворители, разбавители, связующие, смазывающие вещества, консерванты, дезинтегранты, смачивающие агенты, поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, антиоксиданты, красители, ароматизаторы, подсластители и им подобные. Примеры этих вспомогательных веществ можно найти в стандартной публикации Remington 's Pharmaceutical Sciences, 19-е издание, Mack Publishing Co., Easton, Pa.-1995 («Remington' s»), которая включена в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки. Специалисту в данной области техники будет понятно, что определенные вещества могут в равной степени действовать в качестве поверхностно-активных агентов в одном составе и смачивающих агентов в другом. В соответствии с настоящим изобретением следует отметить, что любой агент в любой из этих категорий может быть использован взаимозаменяемо в другой категории в зависимости от природы состава.

[0059] Лекарственные формы согласно настоящему изобретению включают жидкости, масла, эмульсии, полутвердые эмульсии, суспензии, гели, кремы, мази, твердые вещества, воски и т.д., которые можно вводить пациенту интраназально. Предпочтительная лекарственная форма представляет собой лекарственную форму, которая обеспечивает

эффективное и удобное введение лекарственного средства пациенту при достижении безопасности и эффективности для требуемого состояния.

[0060] Предпочтительная дозировка выбранного лекарственного средства будет зависеть как от эффективности лекарственного средства, так и от статуса пациента и природы состояния, подлежащего лечению. Композиция должна быть назначена лечащим врачом, который будет принимать во внимание любые соответствующие факторы, такие как возраст и масса тела пациента, тяжесть симптомов пациента, режим лечения и выбранный пероральный путь введения.

[0061] В зависимости от лекарственной формы и пути введения количество активного соединения в композиции, подлежащей введению, будет достаточным для доставки желаемого количества активного вещества субъекту, подлежащему лечению, для облегчения медицинского состояния, то есть терапевтически эффективного количества. Таким образом, еще одним аспектом настоящего изобретения является применение компонента формулы (I) для получения композиции, подходящей для лечения медицинского состояния. Соединение ограничивают вспомогательным веществом с получением приемлемого состава, затем объединяют с этикеткой, содержащей инструкции по введению.

[0062] Другой аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, подходящую для лечения медицинского состояния, причем композиция содержит соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В целом количество активного соединения будет варьироваться от примерно 1 миллиграмма (мг) до примерно 135 мг на единицу дозировки, предпочтительно от примерно 2 до 50 мг и наиболее предпочтительно от примерно 5 до 35 мг. В зависимости от размера лекарственной формы активное вещество может варьироваться от примерно 1% до примерно 90% по массе, предпочтительно менее 50% по массе.

[0063] Таким образом, процент активного вещества может составлять, например, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50 процентов или любой промежуточный процент или диапазон по желанию. Используя лекарственную форму с желаемым процентом композиции, специалист в данной области может вводить достаточное количество для достижения у субъекта

концентрации от примерно 0,1 мг/килограмм (кг) на массу тела до примерно 100 мг/кг, предпочтительно от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг. Этикетка, которая сопровождает лекарственную форму, будет содержать инструкции по применению композиции для лечения медицинского состояния. Лечение может проводиться по мере необходимости, остро, субхронически (в течение краткого периода времени) или на хронической основе.

[0064] Композиции согласно настоящему изобретению можно применять для лечения ряда состояний. Предпочтительная доза и способ введения могут зависеть от природы состояния, подлежащего лечению. Состояния, которые можно лечить сложными эфирами тестостерона согласно настоящему изобретению, могут включать, без ограничения: гипогонадизм, тревогу, страх, сексуальную дисфункцию, рак, снижение полового влечения, либидо, заместительную терапию тестостероном, низкий уровень тестостерона, депрессию, анемию, рак предстательной железы и рак молочной железы.

[0065] Следующие примеры представлены в качестве руководства для практикующего специалиста в данной области. Примеры не следует рассматривать как ограничивающие изобретение, а как примеры, представляющие собой лишь типовую методику, полезную для понимания и осуществления изобретения.

[0066] **ПРИМЕРЫ**

[0067] **Пример 1. Примерно 14% ципионата тестостерона в составе касторового масла**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|------------------------|---------------|
| Ципионат тестостерона | 14,00 |
| Касторовое масло | 82,00 |
| Олеилполиоксиглицериды | 4,00 |

[0068] Касторовое масло (примерно 82 части) и олеилполиоксилглицериды (примерно 4 части) тщательно перемешивают. Добавляют пропионат тестостерона (примерно 14 частей) и растворяют при перемешивании с образованием прозрачного геля или вязкого раствора. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 9,8%. Однократная доза с использованием помпы объемом 125 мкл (одно нажатие на каждую ноздрю) обеспечит общую дозу примерно 24 мг эквивалента тестостерона или дозу примерно 12 мг эквивалента тестостерона на ноздрю.

[0069] **Пример 2. Примерно 15% пропионата тестостерона в составе касторового масла**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|-------------------------|---------------|
| Пропионат тестостерона | 15,00 |
| Касторовое масло | 81,00 |
| Олеилполиоксилглицериды | 4,00 |

[0070] Касторовое масло (81 часть) и олеилполиоксилглицериды (примерно 4 части) тщательно перемешивают. Добавляют пропионат тестостерона (примерно 15 частей) и растворяют при перемешивании с образованием прозрачного геля или вязкого раствора. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 12,9%.

[0071] **Пример 3. Примерно 30% энантата тестостерона в составе касторового масла**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|-------------------------|---------------|
| Энантат тестостерона | 30,00 |
| Касторовое масло | 66,00 |
| Олеилполиоксилглицериды | 4,00 |

[0072] Касторовое масло (примерно 66 частей) и олеилполиоксилглицериды (примерно 4 части) тщательно перемешивают. Добавляют энантат тестостерона (примерно 30 частей) и растворяют при перемешивании с образованием прозрачного геля или вязкого раствора. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 22,5%.

[0073] **Пример 4. Примерно 36% энантата тестостерона в составе касторового масла**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|------------------------|---------------|
| Энантат тестостерона | 36,3 |
| Касторовое масло | 60,00 |
| Олеилполиоксиглицериды | 3,7 |

[0074] Касторовое масло (примерно 60 частей) и олеилполиоксилглицериды (примерно 3,7 частей) тщательно перемешивают. Добавляют энантат тестостерона (примерно 36,3 части) и растворяют при перемешивании с образованием прозрачного геля или вязкого раствора. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 26,1%.

[0075] **Пример 5. Примерно 36% энантата тестостерона в составе касторового масла**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|----------------------------|---------------|
| Энантат тестостерона | 36,30 |
| Касторовое масло | 58,60 |
| Олеилполиоксиглицериды | 2,55 |
| Коллоидный диоксид кремния | 2,55 |

[0076] Коллоидный диоксид кремния (примерно 4 части) диспергируют в касторовом масле (примерно 92 части). Добавляют олеилполиоксилглицериды (примерно 4 части) и перемешивают до образования однородного геля. Нагревают примерно 63,7 частей указанной

смеси примерно до 40°C и растворяют энантат тестостерона (примерно 36,3 части) с образованием прозрачного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 26,1%.

[0077] **Пример 6. Смесь сложных эфиров тестостерона в составе касторового масла**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|----------------------------|---------------|
| Ципионат тестостерона | 4,90 |
| Пропионат тестостерона | 4,90 |
| Энантат тестостерона | 20,00 |
| Касторовое масло | 62,2 |
| Олеилполиоксиглицериды | 4,0 |
| Коллоидный диоксид кремния | 4,0 |

[0078] Коллоидный диоксид кремния (примерно 4 части) диспергируют в касторовом масле (примерно 62,2 части). Смесь нагревают примерно до 40°C, добавляют ципионат тестостерона (примерно 4,9 части), пропионат тестостерона (примерно 4,9 части) и энантат тестостерона (примерно 20 частей) и перемешивают с образованием прозрачного раствора. Добавляют олеилполиоксиглицериды (примерно 4 части) и перемешивают до получения однородного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 21,9%.

[0079] **Пример 7. Примерно 36% состав энантата тестостерона**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|----------------------------|---------------|
| Энантат тестостерона | 36,30 |
| Касторовое масло | 55,70 |
| Олеилполиоксиглицериды | 4,0 |
| Коллоидный диоксид кремния | 4,0 |

[0080] Коллоидный диоксид кремния (примерно 4 части) диспергируют в триглицеридах со средней длиной цепи (примерно 55,7 частей). Смесь нагревают примерно до 40°C, и затем растворяют энантат тестостерона (примерно 36,3 части) с образованием прозрачной смеси. Затем добавляют олеилполиоксиглицериды (примерно 4 части) и перемешивают до образования однородного прозрачного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 26,1%.

[0081] **Пример 8. Примерно 36% состав энантата тестостерона**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|----------------------------|---------------|
| Энантат тестостерона | 36,30 |
| Кунжутное масло | 55,70 |
| Олеилполиоксиглицериды | 4,0 |
| Коллоидный диоксид кремния | 4,0 |

Коллоидный диоксид кремния (примерно 4 части) диспергируют в кунжутном масле (примерно 55,7 частей). Смесь нагревают примерно до 40°C и добавляют энантат тестостерона (примерно 36,3 части) для растворения и образования прозрачной смеси. Добавляют олеилполиоксиглицериды (примерно 4 части) и перемешивают до образования однородного прозрачного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 26,1%. **Пример 9. Примерно 36% состав энантата тестостерона**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|-------------------------------------|---------------|
| Энантат тестостерона | 36,30 |
| Касторовое масло | 20,00 |
| Кунжутное масло | 15,70 |
| Триглицериды со средней длиной цепи | 20,00 |
| Олеилполиоксиглицериды | 4,00 |
| Коллоидный диоксид кремния | 4,00 |

[0082] Коллоидный диоксид кремния (примерно 4 части) диспергируют в смеси кунжутного масла (примерно 15,7 частей), триглицеридов со средней длиной цепи (примерно 20 частей) и касторового масла (примерно 20 частей). Смесь нагревают примерно до 40°C, и затем добавляют энантат тестостерона (примерно 36,3 части) для растворения и образования прозрачной смеси. Добавляют олеилполиоксилглицериды (примерно 4 части) и перемешивают до образования однородного прозрачного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 26,1%.

[0083] **Пример 10. Состав смеси сложных эфиров тестостерона**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|-------------------------------------|---------------|
| Ципионат тестостерона | 4,90 |
| Пропионат тестостерона | 4,90 |
| Энантат тестостерона | 20,00 |
| Кунжутное масло | 15,70 |
| Триглицериды со средней длиной цепи | 20,00 |
| Касторовое масло | 62,2 |
| Олеилполиоксилглицериды | 4,0 |
| Коллоидный диоксид кремния | 4,0 |

[0084] Коллоидный диоксид кремния (примерно 4 части) диспергируют в смеси кунжутного масла (20 частей), триглицеридов со средней длиной цепи (21,2 части) и касторового масла (примерно 21 часть). Смесь нагревают примерно до 40°C, и затем энантат тестостерона (примерно 20 частей), пропионат тестостерона (примерно 4,9 части) и ципионат тестостерона (примерно 4,9 части) растворяют с образованием прозрачной смеси. Добавляют олеилполиоксилглицериды (примерно 4 части) и перемешивают до образования однородного прозрачного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 21,9%.

[0085] **Пример 11. Эмульсия сложных эфиров тестостерона**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|-------------------------------------|---------------|
| Энантат тестостерона | 36,30 |
| Триглицериды со средней длиной цепи | 30,00 |
| Полиоксил 35 касторовое масло | 2,00 |
| Карбомер 971Р | 0,40 |
| Очищенная вода | 31,30 |

[0086] Смешивают триглицериды со средней длиной цепи (примерно 30 частей) и полиоксил 35 касторовое масло (примерно 2 части). Смесь нагревают примерно до 60°C, затем добавляют энантат тестостерона (примерно 36,3 части) и растворяют с образованием прозрачного маслянистого раствора. Отдельно карбомер 971Р (примерно 0,4 части) диспергируют в воде (примерно 31,3 части) при примерно 65°C. Раствор масляной фазы и лекарственного средства добавляют к раствору водной фазы и эмульгируют. рН доводят с помощью примерно 1 н. раствора NaOH примерно до 6,5-7,5. Смесь охлаждают до комнатной температуры при непрерывном перемешивании с образованием белого непрозрачного водного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 26,1%.

[0087] **Пример 12. Назальный дозатор, содержащий тестостерон**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|----------------------------|---------------|
| Пропионат тестостерона | 0,80 |
| Касторовое масло | 91,20 |
| Олеилполиоксиглицериды | 4,00 |
| Коллоидный диоксид кремния | 4,00 |

[0088] Пропионат тестостерона (0,80 части) растворяют в касторовом масле (91,80 части). В нем диспергирован коллоидный диоксид кремния (4 части). Добавляют олеилполиоксиглицериды (4 части) и перемешивают до образования однородного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 0,67%. При использовании с помпой объемом 75 мкл это обеспечит дозу примерно 0,5 мг на одно нажатие или общую дозу примерно 1 мг при использовании в обеих ноздрях.

[0089] **Пример 13. Энантат тестостерона при женской сексуальной дисфункции**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|------------------------|---------------|
| Энантат тестостерона | 1,85 |
| Касторовое масло | 92,15 |
| Олеилполиоксиглицериды | 4,00 |
| Пчелиный воск | 2,00 |

[0090] Пчелиный воск (2 части) растворяют в касторовом масле (92,15 части) примерно при 60°C. Добавляют олеилполиоксиглицериды (4 части) и тщательно перемешивают. Энантат тестостерона (1,85 части) растворяют с образованием однородного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 1,4%. При использовании с помпой объемом 75 мкл (одно нажатие на каждую ноздрю) это обеспечит общую дозу примерно 2 мг эквивалента тестостерона или примерно 1 мг эквивалента тестостерона на ноздрю.

[0091] **Пример 14. Ципионат тестостерона при женской сексуальной дисфункции**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|-----------------------|---------------|
| Ципионат тестостерона | 4,77 |
| Кокосовое масло | 93,23 |
| Пчелиный воск | 2,00 |

[0092] Пчелиный воск (2 части) смешивают с касторовым маслом (93,23 части) при температуре примерно 60°C. Добавляют олеилполиоксиглицериды (4 части) и тщательно перемешивают. Ципионат тестостерона (4,77 частей) растворяют с образованием однородного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 3,34%. При использовании с помпой объемом 75 мкл (одно нажатие на каждую ноздрю) это обеспечит общую дозу примерно 5 мг эквивалента тестостерона или примерно 2,5 мг эквивалента тестостерона на ноздрю.

[0093] **Пример 15. Гель пропионата тестостерона для лечения женских сексуальных дисфункций**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|-------------------------------------|--|
| Пропионат тестостерона | 4,00 |
| Триглицериды со средней длиной цепи | 30,00 |
| Касторовое масло | 30,00 |
| Полиоксил 35 касторовое масло | 2,00 |
| Карбомер 971Р | 0,40 |
| Очищенная вода | 33,60 |
| Раствор гидроксида натрия 1 н. | по необходимости для достижения рН 7,0 |

[0094] Смешивают триглицериды со средней длиной цепи (30 частей), касторовое масло (30 частей) и полиоксил 35 касторовое масло (2 части). Смесь нагревают примерно до 60°C, затем добавляют пропионат тестостерона (4 части) и растворяют с образованием прозрачного маслянистого раствора. Отдельно карбомер 971Р (0,4 части) диспергируют в воде (31,3 части) примерно при 65°C. Раствор масляной фазы и лекарственного средства добавляют к водной фазе и эмульгируют. рН доводят с помощью примерно 1 н. раствора NaOH примерно до 6,5-7,5. Смесь охлаждают до комнатной температуры при непрерывном перемешивании с образованием белого непрозрачного водного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 3,36%. При использовании с помпой объемом 75 мкл в обеих ноздрях это обеспечит общую дозу примерно 5 мг эквивалента тестостерона или примерно 2,5 мг эквивалента тестостерона на ноздрю.

[0095] **Пример 16. Энантат тестостерона для лечения рака предстательной железы**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|------------|---------------|
|------------|---------------|

| | |
|----------------------------|-------|
| Энантат тестостерона | 18,50 |
| Касторовое масло | 73,50 |
| Олеилполиоксиглицериды | 4,0 |
| Коллоидный диоксид кремния | 4,0 |

[0096] Коллоидный диоксид кремния (4 части) диспергируют в касторовом масле (73,00 части). Смесь нагревают примерно до 40°C, и затем растворяют энантат тестостерона (19,00 частей) с образованием прозрачной смеси. Затем добавляют олеилполиоксиглицериды (4 части) и перемешивают до образования однородного прозрачного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 13,67%. При использовании с помпой объемом 125 мкл (одно нажатие на каждую ноздрю) это обеспечит общую дозу примерно 33,5 мг эквивалента тестостерона или примерно 16,75 мг эквивалента тестостерона на ноздрю.

[0097] **Пример 17. Пропионат тестостерона при раке предстательной железы**

| Ингредиент | % масс./масс. |
|----------------------------|---------------|
| Пропионат тестостерона | 10,50 |
| Касторовое масло | 81,50 |
| Олеилполиоксиглицериды | 4,0 |
| Коллоидный диоксид кремния | 4,0 |

[0098] Коллоидный диоксид кремния (4 части) диспергируют в касторовом масле (81 часть). Смесь нагревают примерно до 40°C, а затем пропионат тестостерона (11 частей) растворяют с образованием прозрачной смеси. Затем добавляют олеилполиоксиглицериды (4 части) и перемешивают до образования однородного прозрачного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 9,2%. При использовании с помпой объемом 125 мкл (одно нажатие на каждую ноздрю) это обеспечит общую дозу примерно 22,6 мг эквивалента тестостерона или примерно 11,3 мг эквивалента тестостерона на ноздрю.

[0099] Пример 18. Ципионат тестостерона при раке предстательной железы

| Ингредиент | % масс./масс. |
|----------------------------|---------------|
| Ципионат тестостерона | 6,50 |
| Касторовое масло | 85,50 |
| Олеилполиоксиглицериды | 4,0 |
| Коллоидный диоксид кремния | 4,0 |

[00100] Коллоидный диоксид кремния (4 части) диспергируют в касторовом масле (85,5 частей). Смесь нагревают примерно до 40°C, и затем растворяют пропионат тестостерона (6,5 частей) с образованием прозрачной смеси. Затем добавляют олеилполиоксиглицериды (4 части) и перемешивают до образования однородного прозрачного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 9,2%. При использовании с помпой объемом 125 мкл (одно нажатие на каждую ноздрю) это обеспечит общую дозу примерно 11 мг эквивалента тестостерона или примерно 5,5 мг эквивалента тестостерона на ноздрю.

[00101] Пример 19. Смесь сложных эфиров тестостерона при раке предстательной железы

| Ингредиент | % масс./масс. |
|----------------------------|---------------|
| Ципионат тестостерона | 6,00 |
| Энантат тестостерона | 6,00 |
| Пропионат тестостерона | 6,00 |
| Касторовое масло | 80,00 |
| Олеилполиоксиглицериды | 4,0 |
| Коллоидный диоксид кремния | 4,0 |

[00102] Коллоидный диоксид кремния (4 части) диспергируют в касторовом масле (80 частей). Смесь нагревают примерно до 40°C, а затем растворяют пропионат тестостерона, ципионат тестостерона и энантат тестостерона (по 6 частей каждого) с образованием прозрачной смеси. Затем добавляют олеилполиоксиглицериды (4 части) и перемешивают

до образования однородного прозрачного геля. Эквивалентная концентрация активного тестостерона составляет примерно 13,2%. При использовании с помпой объемом 125 мкл (одно нажатие на каждую ноздрю) это обеспечит общую дозу примерно 33 мг эквивалента тестостерона или примерно 16,5 мг эквивалента тестостерона на ноздрю.

[00103] **Пример 20. Назальный дозатор, содержащий тестостерон**

[00104] Композицию из Примера 7 (36,3% энантатного эфира тестостерона) помещают в назальный дозатор, как описано в публикации патента США № [2017-0348276 A1](#), и затем укупоривают и запечатывают. Назальный дозатор обеспечивает дозу 125 мкл при каждом нажатии. При использовании в носу такая фармацевтическая лекарственная форма может обеспечить примерно 44,5 мг сложного эфира тестостерона на одно нажатие (что эквивалентно дозе примерно 32 мг тестостерона) при введении в одну ноздрю. При использовании в обе ноздри общая доза составляет примерно 89 мг сложных эфиров тестостерона (что эквивалентно общей дозе примерно 64 мг тестостерона).

[00105] **Пример 21. Фармакокинетика**

[00106] Готовят композицию по Примеру 12, которая содержит состав примерно 9% пропионата тестостерона в смеси касторового масла, диоксида кремния и олеоилполиоксилглицеридов, заключенных в назальном дозаторе, который доставляет 125 мкл на нажатие, так что с каждым нажатием происходит доставка примерно 11 мг пропионата тестостерона (эквивалентно примерно 9,3 мг тестостерона). Композицию вводят в виде однократной дозы, по одному нажатию на каждую ноздрю, пациенту с гипогонадизмом для достижения общей дозы примерно 22 мг пропионата тестостерона (что эквивалентно примерно 18,6 мг тестостерона). Образцы крови берут до введения дозы, а затем через примерно 20, примерно 40, примерно 60, примерно 80 и примерно 100 минут после введения дозы с последующим взятием дополнительных образцов крови через примерно 2 часа, примерно 4 часа, примерно 8 часов, примерно 12 часов и примерно 24 часа.

[00107] Все публикации, включая все без исключения патенты, заявки на патенты, публикации патентов США и публикации согласно PCT, на которые имеются ссылки,

включены в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте, как если бы каждая из них была полностью изложена в данном документе.

[00108] Специалистам в данной области будут очевидны различные модификации и вариации описанного способа и системы согласно настоящему изобретению без отклонения от объема и сущности настоящего изобретения. Хотя настоящее изобретение было описано в связи с конкретными типовыми предпочтительными вариантами реализации, следует понимать, что заявленное изобретение не должно чрезмерно ограничиваться такими конкретными типовыми вариантами осуществления. Действительно, предполагается, что различные модификации описанных способов осуществления изобретения входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для назального введения, содержащая (а) эффективное количество активного сложноэфирного производного тестостерона или смеси активных сложноэфирных производных тестостерона и (b) фармацевтически приемлемый масляный носитель.
2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый масляный носитель выбран из любого одного или смеси растительных масел и изобутирата ацетата сахарозы (SAIB).
3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что выбранный фармацевтически приемлемый масляный носитель представляет собой растительное масло или смесь растительных масел.
4. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный фармацевтически приемлемый масляный носитель состоит из > 75% касторового масла.
5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный фармацевтически приемлемый масляный носитель состоит из > 75% триглицеридов со средней длиной цепи (МСТ).
6. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный фармацевтически приемлемый масляный носитель представляет собой SAIB.
7. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что активное сложноэфирное производное тестостерона по п. 1 составляет от примерно 1% до примерно 75% по массе фармацевтической композиции.
8. Фармацевтическая композиция по п. 1, которая дополнительно содержит смачивающий агент.
9. Фармацевтическая композиция по п. 1, которая дополнительно содержит загуститель.

10. Фармацевтическая композиция по п. 1, которая дополнительно содержит воду.
11. Фармацевтическая композиция по п. 1, которая является тиксотропной.
12. Фармацевтическая композиция по п. 1, которая представляет собой твердое вещество или воск.
13. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция помещена в распылитель для введения субъекту, нуждающемуся в этом.
14. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция представляет собой гель для введения субъекту, нуждающемуся в этом.
15. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что однократная доза указанной фармацевтической композиции обеспечивает доставку примерно до 100 мг тестостерона в сутки.
16. Способ применения, в котором фармацевтическая композиция по п. 1 позволяет пациенту осуществлять самолечение.
17. Способ применения, в котором фармацевтическая композиция по п. 1 позволяет пациенту достичь за одно ежедневное введение в обе ноздри количества тестостерона, достаточного для лечения показания, от которого страдает субъект.
18. Способ применения, в котором фармацевтическая композиция по п. 1, отличающийся тем, что терапия представляет собой заместительную терапию тестостероном.
19. Способ применения, в котором фармацевтическая композиция по п. 1 содержит эффективное количество активного сложноэфирного производного тестостерона для достижения супрафизиологических уровней тестостерона для применения для лечения

состояний, выбранных из группы, состоящей из гипогонадизма, тревоги, страха, сексуальной дисфункции, рака, снижения полового влечения, либидо, заместительной терапии тестостероном, низкого уровня тестостерона, депрессии, анемии, рака предстательной железы и рака молочной железы.

20. Фармацевтическая композиция по п. 2, которая дополнительно содержит смачивающий агент, загуститель, воду или любые их смеси.
21. Фармацевтическая композиция по п. 3, которая дополнительно содержит смачивающий агент, загуститель, воду или любые их смеси.
22. Фармацевтическая композиция по п. 4, которая дополнительно содержит смачивающий агент.
23. Фармацевтическая композиция по п. 5, которая дополнительно содержит смачивающий агент, загуститель, воду или любые их смеси.
24. Фармацевтическая композиция по п. 6, которая дополнительно содержит смачивающий агент, загуститель, воду или любые их смеси.
25. Фармацевтическая композиция по п. 7, которая дополнительно содержит смачивающий агент, загуститель, воду или любые их смеси.
26. Фармацевтическая композиция по п. 4, которая дополнительно содержит загуститель.
27. Фармацевтическая композиция по п. 3, которая дополнительно содержит воду.
28. Фармацевтическая композиция по п. 4, которая дополнительно содержит воду.
29. Фармацевтическая композиция по п. 4, которая является тиксотропной.
30. Фармацевтическая композиция по п. 3, которая представляет собой твердое вещество или воск.
31. Фармацевтическая композиция по п. 4, которая представляет собой твердое вещество или воск.
32. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что указанная композиция помещена в распылитель для введения субъекту, нуждающемуся в этом.
33. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция представляет собой гель для введения субъекту, нуждающемуся в этом.
34. Способ применения, в котором фармацевтическая композиция по п. 4 позволяет пациенту осуществлять самолечение.

35. Способ применения, в котором фармацевтическая композиция по п. 4 позволяет пациенту достичь за одно ежедневное введение в обе ноздри количества тестостерона, достаточного для лечения показания, от которого страдает субъект.
36. Способ применения, в котором фармацевтическая композиция по п. 3, отличающийся тем, что терапия представляет собой заместительную терапию тестостероном.
37. Способ применения, в котором фармацевтическая композиция по п. 4, отличающийся тем, что терапия представляет собой заместительную терапию тестостероном.
38. Способ применения, в котором фармацевтическая композиция по п. 3 содержит эффективное количество активного сложноэфирного производного тестостерона для достижения супрафизиологических уровней тестостерона для применения для лечения состояний, выбранных из группы, состоящей из гипогонадизма, тревоги, страха, сексуальной дисфункции, рака, снижения полового влечения, либидо, заместительной терапии тестостероном, низкого уровня тестостерона, депрессии, анемии, рака предстательной железы и рака молочной железы.
39. Способ применения, в котором фармацевтическая композиция по п. 4 содержит эффективное количество активного сложноэфирного производного тестостерона для достижения супрафизиологических уровней тестостерона для применения для лечения состояний, выбранных из группы, состоящей из гипогонадизма, тревоги, страха, сексуальной дисфункции, рака, снижения полового влечения, либидо, заместительной терапии тестостероном, низкого уровня тестостерона, депрессии, анемии, рака предстательной железы и рака молочной железы.