(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 624 557**

(51) Int. CI.:

A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2009 PCT/EP2009/066768**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO10066810**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2009 E 09764869 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2373305**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas transdérmicas que comprenden un SERM**

(30) Prioridad:

11.12.2008 EP 08305924
11.12.2008 US 121848 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.07.2017

(73) Titular/es:

BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG SARL (100.0%)
2-8 rue Julien Vesque
L-2668 Luxembourg, LU

(72) Inventor/es:

MASINI-ETEVE, VALÉRIE

(74) Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas transdérmicas que comprenden un SERM

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un SERM transdérmico, tales como geles y a métodos de fabricación y uso de los mismos.

Antecedentes

[0002] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen SERM, tales como geles y a métodos de fabricación y uso del mismo.

[0003] Los moduladores selectivos de receptores de estrógeno (los SERM) son una clase de agentes farmacológicos anteriormente referida como anti-estrógenos, que generalmente se entiende que son compuestos capaces de bloquear el efecto de estradiol sin visualización de ninguna actividad estrogénica por sí mismos.
Sin embargo, ahora tal descripción se conoce por ser incompleta.
El término SERM ha sido acuñado para describir compuestos que a diferencia de agonistas de estrógeno puro o antagonistas, tienen un modelo mezclado y selectivo de actividad agonista-antagonista de estrógeno, que en gran medida depende del tejido previsto.
El objetivo farmacológico de estos fármacos es producir acciones estrogénicas en aquellos tejidos donde estas acciones son beneficiosas (tales como hueso, cerebro, hígado) y para no tener ninguna actividad o tener actividad antagonística en tejidos tales como pecho y endometrio, donde las acciones estrogénicas (proliferación celular) pueden ser deletéreas.

[0004] Los SERM han sido comercializados para administración oral.
Sin embargo, la administración oral de principios activos, tales como los SERM lleva a efectos secundarios gastrointestinales y degradación de la sustancia activa por enzimas hepáticas.
Los SERM se metabolizan significativamente sobre el primer pasaje de hígado y algunos de los metabolitos obtenidos no son tan activos como el mismo SERM.
Así, alguna cantidad de SERM administrados por vía oral se puede metabolizar en productos inactivos antes de alcanzar su objetivo final.

[0005] Por lo tanto, la administración transdérmica de principios activos medicinales representa una técnica persuasiva, ya que es no invasiva y está dotada de ciertas ventajas, tal como evitar la absorción gastrointestinal pobre, la extracción hepática alta y un alto efecto de primer paso.

[0006] Otra ventaja de aplicación transdérmica es asegurar que los agentes activos alcanzan selectivamente el tejido previsto correspondiente o áreas para tratar tan rápidamente como sea posible.
Esto puede ser interesante particularmente en el caso de desequilibrio de estrógeno local tal como tumores localizados, tales como tumores de pecho, por ejemplo.
En estos casos, la administración de SERM requiere un objetivo específico para tejidos.

[0007] La WO 2008/070463 A divulga composiciones hidroalcohólicas para administración tópica que comprenden endoxifeno (0,01-0,20 % p/p), intensificador de penetración de miristato de isopropilo (0,1-2,0 % p/p), un alcohol (etanol o isopropanol) (50,0-80,0 % p/p), un vehículo acuoso (solución tamponada de fosfato) (20,0-60,0 % p/p) y un agente gelificante (seleccionado de ácido poliacrílico, hidroxipropilcelulosa y un derivado de celulosa además de la hidroxipropilcelulosa) (1,0-10,0 % p/p).
El documento también divulga el uso de dicha composición para el tratamiento e inhibición de enfermedades de pecho, en particular, cáncer de mama.

[0008] La presente invención proporciona composiciones adecuadas para administración no oral de SERM y relativas a métodos de fabricación y uso de estos.

Resumen

[0009] La presente invención proporciona una composición farmacéutica para administración tópica a una superficie cutánea donde la composición comprende:

(i) 0,01 a 10 %(p/p), preferiblemente 2 a 5 % (p/p) de endoxifeno o una sal derivada farmacéuticamente aceptable,

(ii) 60 a 80 % (p/p) de al menos un monoalcohol, donde al menos un monoalcohol se selecciona de monoalcoholes C_2-C_4, tales como etanol o isopropanol,

(iii) 0,1 a 10 % (p/p) de al menos un intensificador de penetración, donde al menos un intensificador de penetración es ácido oleico y con la condición de miristato de isopropilo se excluya,

(iv) 0 a 5 % (p/p) de al menos un agente gelificante, tal como ácidos poliacrílicos, derivados celulósicos o

mezclas derivadas,
(v) 0,01 a 30 % (p/p) de al menos un hidratante, tal como glicerina,
(vi) c.s.p 100 % (p/p) agua.

[0010] El monoalcohol se puede seleccionar del grupo que consiste en etanol e isopropanol.

[0011] El intensificador de penetración es ácido oleico con la condición de que el miristato de isopropilo se excluya.
En otra forma de realización, el intensificador de penetración es una mezcla de ácido oleico y propilenglicol, con la condición de que el miristato de isopropilo se excluya.

[0012] El agente gelificante se puede seleccionar del grupo que consiste en ácidos poliacrílicos, derivados celulósicos y sus mezclas derivadas.

[0013] El hidratante puede comprender glicerina.

[0014] La invención también proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente y en otra parte aquí para tratar un paciente en la necesidad de la misma, tal como un paciente que sufre un desequilibrio de estrógeno o un trastorno de pecho, o un paciente que sufre de enfermedades de pecho benignas, ginecomastia, cáncer de mama, mastalgia y condiciones que implican un tejido de pecho denso.

[0015] La invención también proporciona el uso de un SERM seleccionado del grupo que consiste en endoxifeno y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la preparación de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente y en otra parte aquí, donde la composición farmacéutica es para tratar a un paciente que sufre de un trastorno de pecho seleccionado de enfermedades de pecho benignas, ginecomastia, cáncer de mama, mastalgia y condiciones que implican un tejido de pecho denso.

[0016] La invención también proporciona un paquete de dosis, paquete de dosis unitario o paquete de dosis múltiple con una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente y en otra parte aquí.

[0017] La invención también proporciona un dispensador, opcionalmente con bomba de mano, con una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente y en otra parte aquí.

[0018] En una forma de realización, hay un proceso proporcionado para preparar una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente y en otra parte aquí que incluye las etapas de preparación de una mezcla que comprende:
(i) al menos un monoalcohol seleccionado de monoalcoholes C_2-C_4,
(ii) un SERM seleccionado del grupo que consiste en endoxifeno y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
(iii) un vehículo acuoso,
(iv) al menos un intensificador de penetración, donde al menos un intensificador de penetración es ácido oleico y con la condición de que el miristato de isopropilo se excluya,
(v) opcionalmente, al menos un agente gelificante,
(vi) al menos un hidratante.

[0019] La invención proporciona una composición farmacéutica transdérmica como se ha descrito anteriormente y en otra parte aquí, para usar en un método de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un SERM seleccionado del grupo que consiste en endoxifeno y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo a un paciente con necesidad del mismo, que comprende la administración de la composición farmacéutica a una superficie de la piel del paciente por vía transdérmica.

Descripción detallada

[0020] Para los fines de esta divulgación y a menos que se especifique lo contrario, "un" o "una" significa "uno o mas."

[0021] A menos que se declare de otro modo, los porcentajes (%) se refieren a cantidades en peso basadas en peso total de la composición (p/p).

[0022] Conforme a un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un SERM seleccionado del grupo que consiste en endoxifeno y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
En algunas formas de realización, la composición es adecuada para administración transdérmica o transcutánea.

[0023] Formulación de fármacos para administración percutánea es una técnica difícil e imprevisible. En particular, se ha probado que la formulación de hormonas, esteroides y compuestos tipo esteroide para administración percutánea es delicada, ya que cada ingrediente activo tiende a comportarse diferentemente en

cuanto al flujo transdérmico, por ejemplo.

[0024] Las composiciones descritas aquí se descubrieron sorprendentemente y de forma imprevista para producir buenos resultados en experimentos *in vitro* que miden el flujo transdérmico del SERM en células Franz, como se ha ilustrado en los ejemplos.
Como se describe con más detalle abajo, las predicciones *in silico* para flujo transdérmico del SERM se efectuaron pero podrían no predecir resultados experimentales *in vitro*.

[0025] La composición farmacéutica transdérmica de la invención para administración transdérmica a una superficie cutánea comprende:
(i) 0,01 a 10 % (p/p), preferiblemente 2 a 5 % (p/p) de endoxifeno o una sal farmacéuticamente aceptable derivada, (ii) 60 a 80 % (p/p) de al menos un monoalcohol, donde al menos un monoalcohol se selecciona de monoalcoholes C_2-C_4, preferiblemente, etanol o isopropanol, (iii) 0,1 a 10 % (p/p) de al menos un intensificador de penetración, donde al menos un intensificador de penetración es ácido oleico y con la condición de que el miristato de isopropilo se excluya, (iv) 0 a 5 % (p/p) de al menos un agente gelificante, preferiblemente, ácidos poliacrílicos, derivados celulósicos o mezclas derivadas, (v) 0,01 a 30 % (p/p) de al menos un hidratante, preferiblemente, glicerina y (vi) c.s.p 100 % (p/p) agua.

[0026] En algunas formas de realización, las composiciones según la invención no requieren ningún adhesivo, matriz o membrana para administración, en contraste con parches o sistemas oclusivos.
Tales formas de realización ofrecen claras ventajas sobre composiciones conocidas que requieren un adhesivo, tal como evitar el uso de ingredientes potencialmente irritantes.

[0027] En algunas formas de realización, las composiciones de la invención ofrecen otras ventajas, incluyendo ser no-irritantes para la piel y dando como resultado efectos secundarios limitados.
Las composiciones de la invención pueden permitir una administración local, no sistémica del SERM y suponer un efecto local del fármaco que evita efectos secundarios sistémicos, tales como irritación gastrointestinal o efectos atribuibles a la actividad androgénica, tal como acné, piel grasa o pelo, hirsutismo, aumento de peso, profundización de la voz y alopecia androgénica.

[0028] Como resultado de estas y otras ventajas, las composiciones facilitan la confianza del paciente.

Composiciones

[0029] Como se ha indicado anteriormente, la composición farmacéutica transdérmica para administración transdérmica a una superficie cutánea de la presente invención comprende:
(i) 0,01 a 10 % (p/p), preferiblemente 2 a 5 % (p/p) de endoxifeno o una sal derivada farmacéuticamente aceptable, (ii) 60 a 80 % (p/p) de al menos un monoalcohol, donde al menos un monoalcohol se selecciona de monoalcoholes C_2C_4, preferiblemente etanol o isopropanol, (iii) 0,1 a 10 % (p/p) de al menos un intensificador de penetración, donde al menos un intensificador de penetración es ácido oleico y con la condición de que el miristato de isopropilo se excluya, (iv) 0 a 5 % (p/p) de al menos un agente gelificante, preferiblemente, ácidos poliacrílicos, celulósicos o mezclas derivadas, (v) 0,01 a 30 % (p/p) de al menos un hidratante, preferiblemente, glicerina y (vi) c.s.p 100 % (p/p) agua.

[0030] En algunas formas de realización, la composición comprende los componentes específicos.
En otras formas de realización, la composición consiste en los componentes específicos.
Todavía en otras formas de realización, la composición consiste esencialmente en los componentes específicos.
Como se utiliza en este caso, "consiste esencialente en" los componentes específicos significa que la composición incluye al menos los componentes específicos y también puede incluir otros componentes que materialmente no afectan a las características básicas y nuevas de los componentes.

[0031] Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la invención se adecuan a la administración transdérmica.
Por ejemplo, las composiciones pueden ser directamente aplicadas a una superficie de la piel, para aplicación directa no oclusiva transdérmico/transcutánea.
Como se utiliza en este caso, los términos "directa"/ "directamente" y "no oclusiva" reflejan que las composiciones de la invención no requieren de una matriz o membrana para efectuar la administración y así no se requieren para ser dispensadas vía un parche, emplasto, sistema de cinta o similar.
Sin embargo, las composiciones de la invención se pueden dispensar vía un parche, emplasto, sistema de cinta o similar.

[0032] En algunas formas de realización, la cantidad de composición administrada es una cantidad definida, finita que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz (tal como una dosis diaria única) del SERM.

[0033] Como se utiliza en este caso, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una (dosificación) de cantidad que consigue la respuesta farmacológica específica para que el fármaco se administre en un paciente

dado.
Se enfatiza que una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco que se administra a un sujeto particular en un caso particular no puede ser siempre eficaz en el tratamiento de las condiciones/enfermedades objetivo, incluso aunque tal dosificación se cree que es una cantidad terapéuticamente eficaz por aquellos expertos en la técnica. Los expertos en la técnica reconocerán que la "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar de paciente a paciente o de condición a condición y puede determinar una "cantidad terapéuticamente eficaz" para una paciente/condición dada por medios rutinarios.

[0033] Como se utiliza en este caso, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una (dosificación) de cantidad que consigue la respuesta farmacológica específica para que el fármaco se administre en un paciente dado.
Se enfatiza que una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco que se administra a un sujeto particular en un caso particular no puede ser siempre eficaz en el tratamiento de las condiciones/enfermedades objetivo, incluso aunque tal dosificación se cree que es una cantidad terapéuticamente eficaz por aquellos expertos en la técnica. Los expertos en la técnica reconocerán que la "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar de paciente a paciente o de condición a condición y puede determinar una "cantidad terapéuticamente eficaz" para una paciente/condición dada por medios rutinarios.

[0034] En algunas formas de realización, la composición se administra a una superficie de la piel sobre un área de superficie definida.
La administración de una cantidad definida, finita de la composición a un área de superficie definida permite controlar la cantidad de principio activo, es decir, el SERM, que se aplica a un área de superficie dada y así se controla la concentración local.
Por el control (p. ej, limitación) de concentración local, los efectos secundarios locales, tales como efectos androgénicos locales (incluyendo pero sin limitarse a acné y piel grasa), se pueden minimizar.

SERM

[0035] Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un SERM seleccionado del grupo que consiste en endoxifeno y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0036] La composición de la invención comprende 0,1 a 10 % (p/p) del SERM, por ejemplo 0,05 a 5 % (p/p) y por ejemplo 0,5 a 1,5 % (p/p) del SERM.
Típicamente, la composición de la invención puede comprender 0, 05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9, % 1 %, 1,5 % o 2 % (p/p) del SERM.

[0037] Como se utiliza en este caso, el término "endoxifeno" se refiere a 4-hidroxi-N-desmetil-tamoxifeno y constituye un metabolito secundario de tamoxifeno.

[0038] La composición de la invención comprende 0,01 a 10 % (p/p) de endoxifeno, por ejemplo 0,5 a 6 % (p/p) y por ejemplo 2 a 5 % (p/p) de endoxifeno.

[0039] Los expertos en la técnica entenderán que enantiómeros activos farmacéuticamente aceptables, isómeros, tautómeros, sales, quelatos y amidas de cada
SERM también se pueden usar.

Monoalcoholes

[0040] Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la invención comprenden al menos un monoalcohol seleccionado de monoalcoholes C_2-C_4.
Como se utiliza en este caso el término "monoalcohol" se refiere a una molécula orgánica que contiene al menos un átomo de carbono y solo un grupo alcohólico -OH.

[0041] Monoalcoholes C_2-C_4 ejemplares son etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol o mezclas derivadas.
En una forma de realización preferida, los monoalcoholes adecuados para las composiciones de la invención son etanol e isopropanol.

[0042] La presencia de tal monoalcohol puede actuar como un solvente para el SERM.
Típicamente, cuanto más cantidad de SERM haya en la composición, más monoalcohol se usará para solubilizar el SERM.

[0043] La presencia de tal monoalcohol también puede contribuir a acelerar el secado de la composición sobre la piel.

[0044] El monoalcohol se usará en una cantidad entre 60 a 80 % (p/p) de la composición total, por ejemplo en una cantidad de 60 %, 65 %, 70 %, 75 % u 80 % de la composición total.

Intensificador de penetración

[0045] Un "intensificador de penetración" es un agente conocido por acelerar la administración del fármaco a través de la piel.
Estos agentes también pueden denominarse acceleradores, adyuvantes y promotores de absorción, y son colectivamente denominados en este caso como "potenciadores".
Esta clase de agentes incluye aquellos con mecanismos diversos de acciones que incluyen los que tienen la función de mejorar la solubilidad y difusibilidad del fármaco, y los que mejoran la absorción percutánea cambiando la capacidad del estrato córneo de retener humedad, reblandeciendo la piel, mejorando la permeabilidad de la piel, actuando como asistentes de penetración o abridores de folículo de pelo o cambiando el estado de la piel, tal como cambiando el estado o fluidez del lípido intercelular de estrato córneo de dos capas.

[0046] Los potenciadores de penetración pueden ser derivados funcionales de un ácido graso, que incluye modificaciones isoestéricas de ácidos grasos o derivados no acídicos del grupo funcional carboxílico de un ácido graso o modificaciones isoestéricas del mismo en una forma de realización, el derivado funcional de un ácido graso es un ácido alcanoico insaturado donde el grupo -COOH se sustituye con un derivado funcional del mismo, tal como alcoholes, polioles, amidas y derivados sustituidos de los mismos, el término "ácido graso" significa un ácido graso que tiene de cuatro (4) a veinticuatro (24) átomos de carbono.
Ejemplos no limitativos de potenciadores de penetración incluyen ácidos grasos C8-C22 tales como ácido isoesteárico, ácido octanoico y ácido oleico; alcoholes C8-C22 grasos tales como alcohol de oleil y alcohol de lauril; monoglicéridos de ácidos grasos C8-C22 tales como éter de polietilenglicol de alcohol de tetrahidrofurfurilo; polietilenglicol, propilenglicol; 2-(2-etoxietoxi)etanol; éter de monometil de dietilenoglicol; éteres de alquilaril de óxido de polietileno; éteres de monometil de óxido de polietileno; éteres de dimetil de óxido de polietileno; dimetilsulfóxido; glicerol; N-alquilopirrolidona y terpenos.

[0047] La composición de la invención comprende ácido oleico como el intensificador de penetración con la condición de que el miristato de isopropilo se excluya.
En otra forma de realización, el intensificador de penetración es una mezcla de ácido oleico y propilenglicol, con la condición de que el miristato de isopropilo se excluya.

[0048] En una forma de realización preferida, los potenciadores de penetración según la presente invención se introducen en una cantidad no-irritante y/o no sensibilizante.
Como se utiliza en este caso, la expresión "cantidad no irritante y/o no sensibilizante de al menos un potenciador de penetración" se refiere a las cantidades que la persona experta en la técnica consideraría bien toleradas por la piel humana, es decir, dermatológicemente aceptable.
Utilizando el conocimiento general común, la persona experta puede determinar cantidades no-irritantes y/o no sensibilizantes de intensificador de penetración.
En algunas formas de realización, la cantidad no-irritante y/o no sensibilizante produce una reacción adversa dérmica no detectable o prolongada (por ejemplo, picor, enrojecimiento, quemazón) o produce solo una reacción mínima que generalmente se cree que es aceptable por pacientes y proveedores de cuidado de salud.

[0049] En la invención, el intensificador de penetración se usará en una cantidad entre 0,1 % y 10 % (p/p) de la composición total.

Agentes gelificantes

[0050] Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la invención pueden opcionalmente comprender al menos un agente gelificante.

[0051] Como se utiliza en este caso, el término "agente gelificante" especifica un compuesto, opcionalmente de naturaleza polimérica con la capacidad de formar un gel cuando contacta con un solvente específico, tal como agua.
Agentes gelificantes (por ejemplo; espesantes) se conocen en la técnica. Los agentes de gelificación pueden actuar para aumentar la viscosidad de las composiciones farmacéuticas de la invención.
Por ejemplo, un agente gelificante puede proporcionar la composición con suficiente viscosidad para permitir la aplicación fácil de la composición sobre la piel.
Adicionalmente o alternativamente, los agentes gelificantes pueden actuar de agentes de solubilización.

[0052] Los ejemplos de agentes gelificantes incluyen polímeros aniónicos tales como polímeros a base de ácido acrílico (incluyendo polímeros de ácido poliacrílico, tal como CARBOPOL® por Noveon, Ohio), derivados químicos de la celulosa, poloxámeros y poloxaminas, más precisamente, carbómeros que son polímeros basados en ácido acrílico, tal como ® de CARBOPOL 980 o 940, 981 o 941, 1342 o 1382, 5984, 934 o 934P (® de CARBOPOL son normalmente polímeros de ácido acrílico reticulados con sacarosa de alilo o alilpentaeritritol),

Ultrez, Pemulen TR1® o TR2®, Synthalen CR, etc.; derivados químicos de celulosa tales como carboximetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas (Klucel®), hidroxietilcelulosas, etilcelulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas y similares, y mezclas de las mismas; poloxámeros o copolímeros de polipropileno-polietileno tal como Lutrol® grade 68 o 127, poloxaminas y otros agentes gelificantes tales como quitosano, dextrano, pectinas y gomas naturales.
Cualquiera de uno o más de estos agentes gelificantes se pueden utilizar solos o en combinación en las composiciones farmacéuticas según la invención.
En un aspecto, el agente gelificante se selecciona del grupo que consiste en ácidos poliacrílicos, derivados celulósicos y sus mezclas derivadas.

[0053] Típicamente, el agente gelificante se usará en una cantidad que no excede el 5 % (p/p) de la composición total, por ejemplo no más de 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o 0,5 % (p/p) de la composición total.

[0054] En una forma de realización de la invención, el agente gelificante se usará en una cantidad de al menos 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,4 %, 0,05 %, 0,1 % o 0,2 % (p/p) de la composición total.

[0055] En una forma de realización de la invención, el agente gelificante se usará en una cantidad entre el 0,01 % y 5 % (p/p) de la composición, por ejemplo en una cantidad entre 0,02 % y 3 %, entre 0,05 % y 2 % o entre 0,1 % y 1 % (p/p) de la composición total.

Hidratantes

[0056] Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la invención pueden opcionalmente comprender al menos un hidratante.

[0057] Como se utiliza en este caso "hidratante" especifica un agente que hidrata la piel.
Los hidratantes se conocen en la técnica. Los hidratantes se pueden usar bien solos o en combinación, incluyendo una combinación de dos o tres (o más) hidratantes diferentes, puede ser usada.
En algunas formas de realización, los hidratantes son seleccionados de emolientes y/o humectantes.
Como se utiliza en este caso, los "emolientes" especifican sustancias que ablandan la piel y tienden a mejorar la hidratación de la piel.
Los emolientes se conocen bien en la técnica e incluyen aceite mineral, vaselina, polideceno, isohexadecano, ácidos grasos y alcoholes con de 10 a 30 átomos de carbono; pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico y ácidos euricicos y aceite de ricino de alcoholes, manteca de cacao, aceite de alazor, aceite de girasol, aceite de jojoba, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de hígado de bacalao, aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de sésamo, escualeno, aceite Kikui, aceite de soja, polietilenglicol, ésteres de cera, cera de abejas, espermaceti, aceites de silicona, dimeticonas y ciclometiconas.
En algunas formas de realización, la composición comprende uno o más emolientes que sean líquidos a temperatura ambiente.

[0058] Como se utiliza en este caso "humectantes" especifica sustancias higroscópicas que absorben agua desde el aire.
Los humectantes adecuados para usar en la invención incluyen glicerina, propilenglicol, un poliol, sorbitol, maltitol, un poliol polimérico, polidextrosa, quillay, ácido láctico y urea.

[0059] Los hidratantes adecuados para usar en la presente invención pueden comprender aminas, alcoholes, glicoles, amidas, sulfóxidos y pirrolidonas.
En un aspecto, el hidratante se selecciona del grupo que consiste en ácido láctico, glicerina, propilenglicol y urea.

[0060] El hidratante se usará en una cantidad que no exceda el 30 % (p/p) de la composición total, por ejemplo no más de 20% y por ejemplo no más de 15 %, 10 %, 8 %, 7 % o 5 % (p/p) de la composición total.

[0061] En una forma de realización de la invención, el hidratante se usará en una cantidad de al menos 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,2 % o 0,5 % (p/p) de la composición total.

[0062] En la invención, el hidratante se usa en cantidad entre 0,01 % y 30 % (p/p) de la composición, por ejemplo, en una cantidad entre 0,05 % y 20 %, entre 0,1 % y 10 % o entre 0,5 % y 5 % (p/p) de la composición total.

[0063] En una forma de realización, la composición comprende entre 0,01 % y 30 % (p/p) de glicerina, por ejemplo, entre 0,05 % y 20 %, entre 0,1 % y 10 % o entre 0,5 % y 5 % (p/p) de glicerina.

Vehículo acuoso

[0064] Como se ha indicado anteriormente, la composición de la invención comprende un vehículo acuoso.

[0065] Los vehículos acuosos se conocen en la técnica. Según un aspecto de la invención, el vehículo acuoso comprende, además de agua, ingredientes útiles para el ajuste del pH, por ejemplo al menos un agente tampón.
Los agentes tampón, incluyendo agentes tampón farmacéuticamente aceptables, se conocen en la técnica. En un aspecto, el vehículo acuoso comprende al menos un tampón, típicamente seleccionado del grupo que consiste en tampones de citrato, tales como citrato sódico y/o citrato de potasio; tampones tris, tal como tris maleato; tampones de fosfato, incluyendo tampones tipo Sorensen, fosfato dibásico o monobásico, tal como sodio dibásico o fosfato monobásico.

[0066] En otro aspecto, la composición farmacéutica de la invención comprende además una base.
Ventajosamente, la base es una base farmacéuticamente aceptable y se puede seleccionar del grupo que consiste en trietanolamina, hidróxido sódico, hidróxido amónico, hidróxido potásico, arginina, aminometilpropanol o trometaminea y sus mezclas derivadas.
Donde el pH de la composición farmacéutica no se optimiza para la administración transdérmica, tal como donde el agente gelificante comprende al menos un polímero basado en ácido acrílico, el uso de una base contribuye a la neutralización de la composición farmacéutica, optimizando la composición para administración tópica sobre una superficie cutánea.
Además, el uso de la base (neutralizar) puede permitir una inflamación óptima de las cadenas poliméricas durante la neutralización de las cargas y la formación de sales de polímero.
En formas de realización donde el agente gelificante comprende un polímero basado en ácido acrílico, la base típicamente comprende trietanolamina.
El uso de una base también puede permitir que se consiga una viscosidad óptima.
La persona experta sabrá cómo elegir una cantidad adecuada de base para usar en la composición y puede seleccionar la base basada en la naturaleza del agente gelificante presente en esta, y el contenido de alcohol de la composición.
Por ejemplo, con carbómeros y/o si hay un alto contenido en alcohol, uno puede usar trometaminea y/o NaOH como una base, en cantidades elegidas para alcanzar el pH final deseado en la composición.

Otros componentes opcionales

[0067] Las composiciones farmacéuticas de la invención opcionalmente pueden comprender otros aditivos farmacéuticos usuales, incluyendo sal(es), estabilizador(es), antimicrobiano(s) tales como compuestos de parabeno, aroma(s) y/o propulsor(es).

[0068] Dependiendo de la naturaleza de los ingredientes seleccionados, puede ser ventajoso incluir un tensioactivo.
Los tensioactivos se conocen en la técnica y la persona experta puede seleccionar tensioactivos adecuados para usar en la presente invención, tales como tensioactivos que son aceptables dermatológicemente y/o cosméticamente.

[0069] Otros ejemplos incluyen tensioactivos aniónicos tales como SDS (dodecilsulfato sódico) y similares, y tensioactivos catiónicos tales como cetrimida (bromuro de alquiltrimetilamonio) y similares.

[0070] Típicamente, los tensioactivos se usarán en las composiciones de la invención en una cantidad que no excede el 5 % (p/p), por ejemplo no más de 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o 0,5 % de la composición total.

[0071] En una forma de realización de la invención, los tensioactivos se usarán en las composiciones de la invención en una cantidad de al menos 0,01 %, por ejemplo al menos 0,02 %, 0,05 % o 0,1 % de la composición total.

Composiciones ejemplares

[0072] Las composiciones ejemplares no limitativas se proporcionan abajo.
Como se ha mencionado anteriormente, los porcentajes (%) se refieren a cantidades en peso basadas en el peso total de la composición (p/p).
La suma de los componentes diferentes de la composición se añade hasta 100 % (p/p) de la composición total.

[0073] En una forma de realización, la composición de la invención comprende:
- (i) 3 a 6 % (p/p) de un SERM seleccionado del grupo que consiste en endoxifeno y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
- (ii) 0,9 % (p/p) de Carbopol 980 (neutralizado con 0,1 N NaOH),
- (iii) 0,5 % (p/p) de ácido oleico,
- (iv) 67 % (p/p) de etanol,
- (vi) c.s.p 100 % (p/p) de agua.

Modos ejemplares de administración

[0074] Las composiciones se pueden administrar por cualquier medio eficaz para aplicar la composición a una superficie de la piel.
Por ejemplo, las composiciones se pueden aplicar manualmente sin o con un aplicador tal como un cuentagotas o pipeta, un aplicador tal como un hisopo, cepillo, tela, relleno, esponja o con cualquier otro aplicador, tal como un soporte sólido comprendiendo papel, cartón o un material de laminado, incluyendo material que comprende fibras flocadas, encoladas u otras fibras fijas.
Alternativamente, las composiciones se pueden aplicar como una pulverización de aerosol o no aerosol, a partir de un contenedor presurizado o no presurizado.
En algunas formas de realización, las composiciones se administran en dosis dosificadas, tales como a partir de un aplicador de dosis medida o a partir de un aplicador que comprende una dosis individual de la composición.

Dispositivos

[0075] Un aspecto de la invención proporciona un dispositivo para administrar las composiciones.
En una forma de realización, el dispositivo comprende un depósito con la composición y un aplicador tópico para aplicar la composición a una superficie de la piel.

[0076] En una forma de realización, el dispositivo es un dispositivo opaco que protege la composición de la invención de los efectos adversos de luz.
Alguno de los SERM son ligeramente sensibles lo que se deteriora en una exposición prolongada a la luz

[0077] El depósito puede ser de cualquier configuración y cualquier material adecuado para contener la composición.
Por ejemplo, el depósito puede ser rígido o flexible, puede ser de una construcción unitaria (tal como un material moldeado) o se puede formar distintas piezas fijadas unidas, tales como por la laminación, termosellado, encolado, soldadura, remachado, etc. Por ejemplo, el depósito puede comprender una pared laminada, dos paredes unidas sustancialmente paralelas en la proximidad de su periferia (donde las paredes pueden ser, por ejemplo, flexibles/deformables, formadas por un blíster formado térmicamente o rígido), o una pared inferior y una pared cilíndrica, o cualquiera otra configuración adecuada para contener la composición.
En algunas formas de realización, el depósito comprende una bolsa, un estuche, un sobre, un blíster, una ampolla, una pipeta, un frasco, un bote o una botella.
En algunas formas de realización, el depósito comprende una pared deformable que se adapta para accionar flujo de la composición cuando se deforma, tal como las descritas en solicitudes de patente la WO9527569, la WO9615045 o la US5630531.
Los depósitos herméticos deformables proporcionan una seguridad buena contra la fuga de la composición y permiten una conservación mejorada de la composición, protegiéndolos de cualquier contacto atmosférico.
En algunas formas de realización, el depósito se adapta para contener una dosis individual de la composición.

[0078] Como se utiliza en este caso "aplicador tópico" especifica un aplicador de cualquier configuración y cualquier material adecuado para aplicar la composición a una superficie de la piel.
El aplicador tópico puede estar íntegramente formado con el depósito, de manera que el depósito y aplicador tópico comprenden una construcción unitaria o el aplicador tópico puede ser separable de o proporcionado separadamente del depósito.

[0079] Por ejemplo, el aplicador tópico puede comprender un cuentagotas, pipeta, hisopo, cepillo, tela, relleno, esponja o cualquier soporte sólido, tal como un soporte que comprende papel, cartón o un material de laminado, incluyendo material que comprende fibras flocadas, encoladas o fibras unidas de otro modo.
En algunas formas de realización, el aplicador se pre-carga con la composición, por ejemplo, el aplicador se puede impregnar con la composición, tal como con una dosis unitaria de la composición.
En otras formas de realización, el aplicador se carga con la composición durante el uso.

[0080] Alternativamente, el aplicador tópico puede comprender un aerosol o dispositivo de pulverización no aerosol, tal como una bomba de mano.

[0081] En otras formas de realización, el aplicador tópico es una abertura que permite que el producto se expanda a través.
En algunas formas de realización, la abertura dispone de un dispositivo desmontable y reemplazable para el cierre y apertura de la abertura, tal como una tapa, obstaculizador o tapón, que se puede colocar dentro de o sobre la abertura tal como por inserción, atornillado, rotura, ajuste o de otro modo.
En otra forma de realización, la abertura dispone de un dispositivo desmontable y desechable para la apertura de la abertura, tal como cualquier revestimiento desmontable o secable, frangible, despegable o rompible sobre la abertura.
En otras formas de realización, la abertura dispone de una boquilla o válvula, tal como una válvula de dosis medida.

[0082] En algunas formas de realización, el aplicador tópico se adapta para dar una dosis medida de la composición, tal como una dosis unitaria de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición.
En algunas formas de realización, el aplicador tópico no es una jeringa y el dispositivo no comprende una jeringa para administración intravenosa.

[0083] En algunas formas de realización, el dispositivo comprende un depósito único.
En otras formas de realización, el dispositivo contiene dos o más depósitos, donde cada depósito puede contener una dosis individual de la composición o puede contener cualquier cantidad de la composición.
En algunas formas de realización, el dispositivo comprende un aplicador único para aplicar la composición de dos o más depósitos.
En otras formas de realización, el dispositivo comprende un aplicador para aplicar la composición de cada depósito.

[0084] En algunas formas de realización, la invención proporciona una dosis, dosis unitaria o dosis múltiple de la composición farmacéutica, tal como en un embalaje de dosis, un embalaje de dosis unitaria o un embalaje de dosis múltiple.
En algunas formas de realización, el embalaje refleja un régimen de dosificación o programa de aplicación, tal como una administración diaria, semanal o de dos veces por semana.
Ventajosamente, tal embalaje de la composición farmacéutica facilita una aplicación precisa de una cantidad de la composición, tal como una cantidad terapéuticamente eficaz.

[0085] Según una forma de realización, la composición, dispositivo o paquete se proporciona junto con instrucciones para su uso conforme a los métodos aquí descritos.

Métodos terapéuticos

[0086] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica según la invención para usar en un método para tratar a un paciente que sufre de un trastorno de pecho, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

[0087] El término 'trato', ' tratar o ' tratamiento como se utiliza en este caso se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la invención a un sujeto mamífero, incluyendo un macho humano o hembra, que sufre de una condición, trastorno o enfermedad.
Según algunos aspectos de la invención, la administración puede suponer la prevención de que se produzca una enfermedad, trastorno o problema a una extensión diagnosticable clínicamente a un paciente que puede estar predispuesto a la condición, trastorno o enfermedad, pero todavía no está diagnosticado como que tiene una enfermedad, trastorno o problema.
Conforme a otros aspectos, la administración puede suponer inhibir una condición, trastorno o enfermedad, por ejemplo, obstaculizar el desarrollo de la condición, trastorno o enfermedad, aliviar la condición, trastorno o enfermedad, por ejemplo, regresión de causa de la condición, trastorno o enfermedad, o aliviar una condición provocada por la enfermedad o trastorno, por ejemplo, parar o reducir un síntoma de la enfermedad o trastorno.
Cualquier tal resultado puede constituir el logro de un efecto terapéutico destinado a un paciente.

[0088] En una forma de realización, la administración se realiza aplicando una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la invención sobre una superficie de la piel de un paciente con necesidad de la misma.
En algunas formas de realización, el paciente que se va a tratar es un mamífero, tal como un humano.
El paciente puede ser un macho o una hembra.
En algunas formas de realización, tal como para el tratamiento de una enfermedad o problema de pecho, la composición se aplica a un pecho.
En algunas otras formas de realización, tal como el tratamiento de un tumor localizado, la composición se aplica a la parte de la piel donde el tumor está localizado.

[0089] En algunas formas de realización, la administración comprende además el frotamiento de la composición en la piel del paciente.
Este frotamiento puede comprender, por ejemplo, el frotamiento suave de la composición sobre el área de superficie seleccionada, de modo que la composición sustancialmente penetra completamente en la piel del paciente.

[0090] La administración puede seguir cualquier régimen de administración adecuada, como se puede determinar por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, en un aspecto, el método de la invención comprende la administración una vez al día.
En otro aspecto, el método comprende la administración una o dos veces por semana.
Otros regímenes adecuados se incluyen dentro del campo de la invención.

[0091] La presente invención también se refiere al uso de una de las composiciones anteriores para la producción de un medicamento para tratar a un paciente que sufre de un problema de pecho.

[0092] En particular, las composiciones farmacéuticas, geles, paquetes y contenedores de la invención son útiles para:

- tratar a un paciente que sufre de o tiene riesgo de desarrollar un problema de pecho tal como:
  - enfermedades que implican el tejido de pecho denso.
    Los tejidos de pecho de densidad alta son un predictor de riesgo de cáncer de mama y comprometen la sensibilidad mamográfica, que es una principal emisión para la detección y diagnóstico de cáncer.
    El tejido de pecho denso puede ser difuso o nodular;
  - enfermedades de pecho benignas.
    La enfermedad de pecho benigna generalmente se refiere a una constelación de anormalidades no malignas comunes en el tejido de pecho.
    Estas anormalidades incluyen numerosas lesiones que tienen características histológicas bien definidas y se pueden clasificar como proliferativas o no proliferativas.
    Las enfermedades de pecho benignas ejemplares tratables por los presentes métodos incluyen adenosis, quistes, ectasia de conducto, fibroadenoma, fibrosis, hiperplasia, metaplasia y otros cambios fibrocísticos.
    Cada una de estas enfermedades, frecuentemente referidas como "cambios" o "condiciones" debido a su prevalencia, tienen características histológicas bien definidas y clínicas. "Adenosis" se refiere a una enfermedad glandular generalizada del pecho.
    Implica típicamente una ampliación de lóbulos de pecho, que contienen más glándulas de lo normal.
    En "adenosis esclerosa" o "adenosis fibrosa" los lóbulos extendidos se deforman por tejidos fibrosos tipo cicatrizal. Los "quistes" son sacos anormales llenos de material fluido o semi-sólido y rayado por células epiteliales de pecho, desarrollas de estructuras lobulares.
    Estos inician como exceso de fluido dentro de glándulas de pecho, pero pueden llegar a proporciones que se extienden alrededor del tejido de pecho y provocan dolor. "Fibroquísticos" son lesiones circunscritas por o situadas dentro de una cantidad conspicua de tejido conjuntivo fibroso. "Ectasia ductal" se refiere a una dilatación de conductos mamarios por lípido y detrito celular.
    Rotura de los conductos induce a la infiltración por granulocitos y células de plasma. El "fibroadenoma" se refiere a tumores benignos que se derivan de epitelio glandular y contienen un estroma conspicuo de la proliferación de fibroblastos y tejido conjuntivo. La "fibrosis" sencillamente se refiere a una prominencia de tejido fibroso en el pecho. La "hiperplasia" se refiere a un crecimiento excesivo de células, donde las diferentes capas de células alinean la membrana basal, sin formación tumoral.
    La hiperplasia aumenta el volumen de tejido mamario.
    En la "hiperplasia epitelial" las células que alinean los conductos y los lóbulos de pecho están implicados, de forma que dan lugar a los términos " hiperplasia ductal" e " hiperplasia lobular". Basada en una determinación histológica, la hiperplasia se puede caracterizar como "usual" o "atípica". La "metaplasia" se refiere a un fenómeno donde un tejido diferenciado de un tipo se transforma en un tejido diferenciado de otro tipo.
    La metaplasia frecuentemente resulta de un cambio medioambiental y permite a las células resistir mejor el cambio;
  - ginecomastia. La ginecomastia es una condición clínica común, que frecuentemente presenta secundariamente un trastorno subyacente, representando la proliferación benigna y a veces dolorosa del tejido de pecho en chicos jóvenes y varones adultos;
  - cáncer de mama, especialmente cáncer de mama no invasivo;
  - melanoma maligno;
  - mastalgia. La mastalgia, llamada también "mastodinia" o dolor de pecho constituye el problema de pecho más común para el que las mujeres consultan profesionales médicos generales.
    Su gravedad varía, pero la mastalgia puede se tan prolongada e intensa para interferir con actividades diarias normales e incluso para inhabilitar individuos afectados.
    Mastalgia se puede clasificar según tres fuentes generales de dolor: (1) dolor mamario cíclico, (2) dolor mamario no cíclico y (3) dolor extramammario.
    Los resultados de mastalgia cíclica de ampliación de pecho fisiológica están provocados por cambios vasculares dependientes de estrógeno, durante la fase luteal del ciclo menstrual y afecta a una mayoría de mujeres premenopáusicas.
    La mastalgia cíclica también puede reaparecer en mujeres postmenopáusicas en la terapia de sustitución estrogénica, con un efecto dosisdependiente. "La mastalgia no cíclica", como su nombre sugiere se refiere al dolor en el pecho que no sea relativo al ciclo menstrual.
    Un número de condiciones dan lugar a mastalgia no cíclica, incluyendo adenosis esclerosa, síndrome de Tietze y, raramente, cáncer de mama.
    Finalmente, la mastalgia extramamaria incluye dolor de pecho que se proyecta al pecho de otras fuentes, como ocurre, por ejemplo, cuando un paciente siente dolor de músculos o nervaduras que subyacen a las mamas.
- tratar un paciente que sufre de cancer localizado y/o tumores tales como tumores de pulmón;

- tratar un problema relativo al hueso, que comprende tópicamente la administración a una superficie de la piel de un paciente en la necesidad de la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente.
  Dicho problema relativo al hueso se puede seleccionar del grupo que consiste en osteoporosis, osteoporosis asociada a la menopausia, osteoporosis inducida por el glucocorticoide, enfermedad de Paget, resorción de hueso anormal, cáncer de hueso, pérdida de hueso (pérdida de hueso generalizada y/o pérdida de hueso localizada), metástasis de hueso (con o sin hipercalcemia), mieloma múltiple y otras condiciones que caracterizan la fragilidad del hueso.

[0093] Las presentes composiciones farmacéuticas y geles también se pueden usar en "combinación terapéutica" con uno o más agente(s) activo(s).

[0094] En una forma de realización, las presente composiciones farmacéuticas y geles son especialmente adecuados para tratar pacientes para quienes otras terapias no les son eficaces o para tratar mujeres que experimentan una terapia de sustitución hormonal (HRT)
.

Métodos de la fabricación de las composiciones

[0095] La invención también proporciona un proceso para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención, según la reivindicación 9.
Los expertos en la técnica pueden preparar las composiciones farmacéuticas de la invención por cualquiera de los medios adecuados, basados en el conocimiento general común.
Por ejemplo, el SERM se puede disolver en el monoalcohol y mezclar con el solvente acuoso, seguido de la adición de los otros excipientes, tales como el hidratante y mezclar adicionalmente.
Un agente gelificante, si está presente, se puede introducir bajo agitación.
Un neutralizante, si está presente, normalmente se añade a o cerca del extremo del método, tal como a la composición final de otro modo.
Por ejemplo, si la composición comprende Carbopol, NaOH o trietanolamina puede utilizarse para neutralizar la composición.
Otros componentes opcionales se pueden adicionar a otras etapas del método, conforme a procedimientos conocidos.
Por ejemplo, un conservante, si está presente, se añade a un solvente apropiado, a cualquier tiempo adecuado del proceso.

Ejemplos

Ejemplo 1: endoxifeno

Método de HPLC

[0096] El endoxifeno (mezcla de dos isómeros) se analizó por HPLC (Jasco, Japón, modelo PU-2080 Plus pump y automuestreador modelo AS-2051 Plus) usando la detección UV.
La resolución cromatográfica se obtuvo en una C18 columna de fase inversa (5 µm, 250 mm x 4,6 mm, HiQ sil, KYA Tec, Japón) con una columna de protección (ODS Hypersil 5 µm 10 x 4 mm, Thermo Electron Corporation, UK).
La fase móvil fue methanol:acetonitrilo:agua (350:350:300), 2 ml de ácido acético y 1 ml de trietanolamina.
La fase móvil fue filtrada a través de 0,45 µm PVDF (polímero de fluoruro de polivinilideno) filtro de membrana.
El volumen de inyección fue 50 µl y el caudal se ajustó a 0,7 ml/min.
La detección UV (modelo UV-2975 Plus) se realizó a 244 nm con un tiempo de ejecucuión de 12 minutos.
Los tiempos de retención para isómerol e isómero II fueron 7,8 min. y 8,7 min., respectivamente.
Cada experimento se efectuó por duplicado.
La calibración usó el método estándar externo.
La curva de calibración para endoxifeno se estableció en el rango 0,1 - 20 µg/mL. (El intervalo de linealidad para endoxifeno; r2=0.9999).

Preparación de soluciones madre

[0097] Las soluciones estándar de endoxifeno se prepararon por la disolución de 5 mg de fármaco en 5 ml de etanol.
Las diluciones se hicieron con 3% de solución de cetrimida.
Las muestras se filtraron a través de 0,45 µm PVDF filtros de membrana.

Exactitud de ensayo y precisión

[0098] La exactitud del método analítico se calculó del porcentaje de la cantidad adicionada conocida de analito recuperada en las muestras (±CV).

La exactitud del método de HPLC para endoxifeno fue evaluada por triplicado a tres concentraciones (0,1, 2,5 y 20 µg/mL).

[0099] La exactitud del método de HPLC para endoxifeno fue 104,09 % (CV: 5,69).

[0100] La precisión se midió como el grado de repetibilidad del método analítico.
La precisión se evaluó por triplicado a tres concentraciones (0,1, 2,5 y 20 µg/mL).

[0101] La repetibilidad CV para endoxifeno fue 0,99 %.

La estabilidad de endoxifeno en el medio de análisis (solución de cetrimida, 3 %)

[0102] La estabilidad de endoxifeno en el medio de análisis (3 % solución de cetrimida) fue determinada.
En varias veces durante 24 horas, se midió la concentración de endoxifeno en la muestra.
El endoxifeno fue estable en el medio de análisis durante 24 horas.

Especificidad del método

[0103] La especificidad del método fue determinada.
Un experimento de "falsa" difusión de piel se realizó sin fármaco en la cámara donadora.
Después de 24 horas, la fase receptora fue probada y sometida a análisis HPLC utilizando las condiciones anteriores.
El objetivo fue determinar si había cualquier cantidad máxima de absorción originada de la piel o el desde la fase receptora que contiene cetrimida que puede interferir con el análisis del fármaco.

Estudios de solubilidad

[0104] Las solubilidades saturadas de endoxifeno se determinaron en una mezcla de etanol/agua absoluta (70:30; p/p) por la agitación de una cantidad excesiva de fármaco en 1 ml del sistema cosolvente durante al menos 24 horas a temperatura ambiente.
Las concentraciones de las soluciones saturadas se determinaron por análisis de HPLC después de una dilución apropiada.

[0105] La solubilidad de endoxifeno en un sistema etanol:agua (70:30 p/p) y en la solución de cetrimida (3 %; p/v) fueron 38,72 mg/mL (n=1) y 6,26± 0,28 mg/mL (n=3), respectivamente.

Predicción *in silico* de permeación cutánea

[0106] La administración transdérmica de endoxifeno fue estimada *in silico* por el cálculo de un flujo teórico máximo (J_{max}) a través de la piel según el método siguiente:

El flujo máximo (J_{max}) en el que una sustancia química puede cruzar la piel se consigue teóricamente cuando se mantiene en una solución saturada (o en la forma de sustancia química nítida) en la superficie.
La ecuación pertinente que se aplica en estas circunstancias es la primera ley de Fick:

$$J_{\max} \cong \frac{D}{h} * K_{piel/vehículo} * C^{saturación}_{vehículo} \qquad \text{(Ecuación 1)}$$

donde D es la difusividad de la sustancia química a través de la piel (típicamente esta a través del estrato córneo, la capa de la piel menos permeable y externa), h es la longitud de trayecto de difusión, $K_{piel/vehículo}$ es el coeficiente de reparto del compuesto entre la piel y el vehículo que contacta la superficie, y $C^{saturación}_{agua}$ es su solubilidad de saturación en el vehículo.
$K_{piel/vehículo}$ se puede definir de la siguiente manera:

$$K_{piel/vehículo} = \frac{C^{saturación}_{piel}}{C^{saturación}_{vehículo}} \qquad \text{(Ecuación 2)}$$

donde $C^{saturación}_{agua}$ y $C^{saturación}_{agua}$ son las concentraciones en la piel y vehículo respectivamente. La ecuación 1 puede después ser reducida a una forma más simple

$$J_{\max} = \frac{D}{h} * C^{saturación}_{agua} \qquad \text{(Ecuación 3)}$$

que muestra que el flujo máximo conseguible a través de la barrera es independiente de la formulación, siempre que la formulación esté saturada.
Esto es, J_{max} debería ser constante siempre y cuando la sustancia química esté en su actividad termodinámica máxima en el vehículo (es decir, que esté saturada) y siempre que los excipientes en la formulación no cambien las propiedades de barrera de la piel (por ejemplo, muestren características de impregnación-mejora o de retardo).

[0107] Por lo tanto, si el valor de J_{max} se puede predecir de los primeros principios, debería luego ser posible con el conocimiento del grado de saturación de la sustancia química en una formulación particular, para calcular la máxima cantidad absorbida a través de la piel después de un escenario específico.

[0108] Este objetivo se puede conseguir utilizando un algoritmo derivado por Potts & Guy (Pharm Res. 1992, 9(5), 663-9) de una base de datos extensa de los coeficientes de permeabilidad de aproximadamente 100 productos químicos a través de la piel humana *in vitro* seguida de su aplicación en el agua.
El coeficiente de permeabilidad de un químico (K_p) a partir de un vehículo acuoso se define como:

$$K_p = \frac{D * K_{piel/agua}}{h} \qquad \textbf{(Ecuación 4)}$$

[0109] Análisis de regresión múltiple de los valores experimentales de K_p contra varias variables fisicoquímicas lleva a la derivación de una ecuación (Potts & Guy 1992), que ha mostrado tener una potencia predictiva razonable:

$$\log K_p = -2.7 + 0.71 * \log P - 0.0061 * MW \qquad \textbf{(Ecuación 5)}$$

donde P es el coeficiente de reparto de octanol-agua de la sustancia química y *MW* es su peso molecular.

[0110] En la forma anterior, las unidades de coeficiente de permeabilidad son cm/h.
Para productos químicos muy lipofílicos es necesario corregir el valor de K_p calculado de la ecuación 5 para tener en cuenta la aportación de las capas de piel viva (epidermis viable y dermis) al proceso de permeación (Cleek y Bunge, Pharm Res, 1993,10(4), 497-506):

$$K_p^{corr} = \frac{K_p}{1 + \frac{K_p \cdot \sqrt{MW}}{2.6}} \qquad \textbf{(Ecuación 6)}$$

[0111] Combinación de rendimientos de ecuaciones 1, 2 y 6:

$$J_{\max} = K_p * C_{\text{agua}}^{\text{saturación}} \qquad \textbf{(Ecuación 7)}$$

[0112] El coeficiente de permeabilidad se puede calcular de ecuaciones 5 y 6 y parámetros fisicoquímicos disponibles fácilmente (*MW* y *log P*), para los que una base de datos muy grande de valores existe o que puede estar calculada con muchos métodos diferentes disponibles en Internet.
Igualmente, hay un número considerable de solubilidades acuosas tabuladas y/o accesibles vía la red.

[0113] Solubilidad acuosa $\left(C_{\text{agua}}^{\text{saturación}}\right)$ y el coeficiente de reparto entre octanol y agua (*logP*) de endoxifeno se estimaron utilizando el calculador de explorador de propiedad Osiris (sistema de registro interno Actelion). (http://www.chemexper.com).

[0114] Según este calculador, las propiedades de una molécula dada se predicen por un método basado en fragmento por comparación con moléculas para las que aquellas propiedades han sido determinadas experimentalmente (ver Balakin et al., Current Medicinal Chemistry, 2006, 13; p223-241, "In Silico approaches to prediction of aqueous and DMSO solubiliti of drug-like compounds: trends, problems and solutions" para una revisión de la predicción en silico de solubilidad acuosa de compuestos tipo fármaco).

[0115] Se obtuvieron los resultados siguientes:

Tabla 1: flujo transdérmico predicho para endoxifeno que utiliza las estimaciones de explorador de propiedad

Osiris

Compuesto	MW	Osiris predicciones		Predicho Jmax (µg/cm2/h)
		LogP	$C_{saturación\ agua}$	
Endoxifeno	373,5	5,33	8,90E-04	4,09E-02

[0116] El flujo máximo predicho para endoxifeno fue 0,041 µg/cm^2/h que corresponde a una administración de aproximadamente 0,98 µg/cm^2 de fármaco en 24 horas.

[0117] La persona experta sería fuertemente disuadida por esta predicción de imaginar una vía de administración transdérmica para administrar endoxifeno, ya que él/ella esperaría resultados pobres y, en particular, valores de flujo pobre.
Así, la predicción *in silico* debilita seriamente la posibilidad de tratamiento transdérmico con endoxifeno.

Estudio de permeación cutánea

[0118] Estudios de permeación cutánea se efectuaron usando células de difusión contigua opacas con un área de difusión eficaz de 0,71 cm2.
El compartimento receptor tenía un volumen de 3,2 ml y se mantuvo a 37±0,5C. La solución receptora fue una solución de cetrimida de 3 % p/v y permitió que las condiciones bajas se mantuvieran.
La fase receptora fue agitada magnéticamente a 100 r.p.m.
Se usó la piel de cerdo abdominal dermatomada (750 µm).
Se permitió hidratar la piel con solución salina isotónica durante 1 h antes de que el experimento comenzara.
A t = 0,3 ml de una solución saturada de endoxifeno en 70:30 p/p etanol/agua se introdujo en la cámara donadora.
Los experimentos se realizadon bajo oclusión completa.
La post-aplicación, a tiempos programados (1, 9, 20 y 24 horas), 1 ml muestras se tomaron desde el compartimento de receptor y se sustituyeran con el mismo volumen de fluido de receptor fresco, equilibrado de temperatura.
Las muestras se filtraron a través de 0,45 µm de PVDF filtros de membrana.
La cantidad de endoxifeno en las muestras se determinó por HPLC utilizando el método anteriormente descrito.

[0119] Tabla 2 muestra la permeación acumulativa (µg/cm^2) de endoxifeno a través de la piel de cerdo abdominal de una solución saturada del fármaco en 70:30 p/p agua de etanol.
La cantidad de endoxifeno en la solución donadora fue 30,46 mg/mL.

Tabla 2:

Tiempo (h)	Célula 1 µg/cm^2	Célula 2 µg/cm^2	Célula 3 µg/cm^2	Célula 4 µg/cm^2	Media (±SD) µg/cm^2
1	-	-	-	-	-
9	0,71	0,53	-	-	0,31±0,36
20	17,19	38,62	5,74	7,39	17, 24±15,13
24	36,35	81,16	15,11	16,53	37, 29±30,81
(-) por debajo del límite de detección (LOD) de 30ng/ml.					

[0120] Por lo tanto, el flujo máximo determinado experimentalmente observado para endoxifeno después de 24 horas fue alrededor de 37,29 µg/cm^2.
Este valor es más de un orden de magnitud más alto (40 veces más alto) que el predicho por los cálculos *in silico* expuestos arriba de 4,09E-02 µg/cm^2/h, que corresponde a la administración de aproximadamente 0,98 µg/cm^2 de fármaco en 24 horas.

Ejemplo 2 (no según la invención): citrato de droloxifeno

[0121] Se realizaron experimentos similares para citrato de droloxifeno.

Predicción *in silico* de permeación cutánea

[0122] La tabla 3 establece el flujo transdérmico predicho para citrato de droloxifeno utilizando las estimaciones de explorador de propiedad Osiris, como se ha descrito anteriormente para endoxifeno.

Tabla 3:

Compuesto	MW	Osiris predicciones	Predicho Jmax (µg/cm^2/h)

		LogP	$C_{saturación\ agua}$	
citrato de droloxifeno	387,52	6,15	3,19E-03	2,63E-01

[0123] El flujo máximo predicho para citrato de droloxifeno fue 0,263 µg/cm^2/h que corresponde a una administración de aproximadamente 6,3 µg/cm^2 de fármaco en 24 horas.

Validación de método de HPLC

[0124] El citrato de droloxifeno se analizó por HPLC (Jasco, Japan, modelo PU-2080 Plus pump y automuestreador modelo AS-2051 Plus) usando la detección UV.
La resolución cromatográfica se obtuvo en una C18 columna de fase inversa (5 µm, 250 mm x 4,6 mm, HiQ sil, KYA Tec, Japan).
La fase móvil fue metanol:acetonitrilo:agua (350:350:300), 2 ml de ácido acético y 1 ml de trietanolamina.
La fase móvil fue filtrada a través de 0,45 µm PVDF filtro de membrana.
El volumen de inyección fue 50 µl y el caudal fue ajustado a 1 ml/min.
La detección UV (modelo UV-2975 Plus) se realizó a 235 nm con un tiempo de ejecución de 10 minutos.
El tiempo de retención fue 6,1 min. Cada experimento se efectuó por duplicado.
La calibración usó el método estándar externo.
La curva de calibración para citrato de droloxifeno fue establecida en el rango 0,1 - 20 µg/mL. (El intervalo de linealidad para citrato de droloxifeno; r2=0,9999)

Exactitud de ensayo y precisión

[0125] La exactitud del método analítico se calculó del porcentaje de la cantidad adicionada conocida de analito recuperada en las muestras (±CV).
La exactitud del método de HPLC para citrato de droloxifeno se evaluó por triplicado en tres concentraciones (0,1, 5 y 10 µg/mL).

[0126] La exactitud del método HPLC para citrato de droloxifeno fue 99,12 % (CV: 2,6)

[0127] La precisión se midió como el grado de repetibilidad del método analítico.
La precisión se evaluó por triplicado en tres concentraciones (0.1, 5 y 10 µg/mL).

[0128] La repetibilidad CV para citrato de droloxifeno fue 0,58 %

Estabilidad de citrato de droloxifeno en el medio de análisis (solución de cetrimida, 3 %)

[0129] El citrato de droloxifeno fue estable en el medio de análisis durante 24 horas.

Estudios de solubilidad

[0130] La solubilidad de citrato de droloxifeno en la mezcla de ethanol:agua (70:30; p/p) y solución de cetrimida (3 %; p/v) fue 47,45±1,70 mg/mL y 8,9±0,2 mg/m, respectivamente (n=2).

Estudio de permeación cutánea

[0131] La tabla 4 muestra la permeación acumulativa (µg/cm^2) de citrato de droloxifeno a través de piel de cerdo abdominal de una solución saturada del fármaco en 70:30 p/p agua de etanol.
La cantidad de citrato de droloxifeno en la solución donadora fue 45,93 ±1,15 mg/mL.

Tabla 4:

Tiempo (h)	Célula 1 µg/cm^2	Célula 2 µg/cm^2	Célula 3 µg/cm^2	Célula 4 µg/cm^2	Célula 5 µg/cm^2	Célula 6 µg/cm^2	Medio (±SD) µg/cm^2
1	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-
20	0,38	-*	1,12	0,69	-*	0,30	0,62 ± 0,37
24	0,95	-*	2,36	1,43	-*	0,58	1,33 ± 0,77
*las cantidades son inferiores al límite de cuantificación del método de análisis.							

[0132] El flujo de estado estable máximo predicho *in silico* de citrato de droloxifeno fue 0,263 µg/cm^2/h, que corresponde a la administración de aproximadamente 6,3 µg/cm^2 de fármaco en 24 horas.

Los resultados experimentales indican una administración inferior en 24 horas de 1,33 µg/cm^2.

Ejemplo 3 (no según la invención): citrato de clomifeno

Se realizaron experimentos similares para citrato de clomifeno.

Predicción *in silico* de permeación cutánea

[0133] La tabla 5 muestra el flujo transdérmico predicho para citrato de clomifeno utilizando las estimaciones de explorador de propiedad Osiris, como se ha mencionado anteriormente para endoxifeno.

Tabla 5:

Compuesto	MW	Osiris predicciones		Predicho Jmax (µg/cm^2/h)
		LogP	$C_{saturación\ agua}$	
citrato de clomifeno	405,97	7,15	3,80E-04	4,27E-02

Validación de método de HPLC

[0134] Citrato de clomifeno (mezcla de isómeros E y Z) se analizó por HPLC (Jasco, Japón, modelo PU-2080 Plus pump y automuestreador modelo AS-2051 Plus) usando la detección UV.
La resolución cromatográfica se obtuvo en una columna C18 de fase inversa 36 (5 µm, 250 mm x 4,6 mm, HiQ sil, KYA Tec, Japan).
La fase móvil fue ácido metanol:agua:trifluoroacético (75:25:0.1). La fase móvil se filtró a través de 0,45 µm PVDF filtro de membrana.
El volumen de inyección fue 50 µl y el caudal se ajustó a 0,6 ml/min.
La detección UV (modelo UV-2975 Plus) se realizó a 235 nm con un tiempo de ejecución de 30 minutos.
Los tiempos de retención para los dos isómeros fueron 16,6 y 19,0 min. Cada experimento se efectuó por duplicado.
La calibración usó el método estándar externo.
La curva de calibración para citrato de clomifeno se estableció en el rango 0,25 - 20 µg/mL. (El intervalo de linealidad para citrato de clomifeno fue; r2=0,9999)

Exactitud de ensayo y precisión

[0135] La exactitud del método analítico se calculó del porcentaje de la cantidad adicionada conocida de analito recuperada en las muestras (±CV).
La exactitud del método de HPLC para citrato de clomifeno se evaluó por triplicado en tres concentraciones (0,25, 2,5 y 20 µg/mL).

[0136] La exactitud del método de HPLC para citrato de clomifeno fue 99,0 % (CV: 3,18).

[0137] La precisión se midió como el grado de repetibilidad del método analítico.
La precisión se evaluó por triplicado a tres concentraciones (0,25, 2,5 y 20 µg/mL).

[0138] La repetibilidad CV para citrato de clomifeno fue 0,56.

Estabilidad de citrato de clomifeno en el medio de análisis (solución de cetrimida, 3%)

[0139] El citrato de clomifeno fue estable en el medio de análisis durante 24 horas.

Estudios de solubilidad

[0140] Las solubilidades saturadas de citrato de clomifeno se determinaron en una serie de mezclas de etanol/agua (40:60, 50:50, 60:40 y 70:30, p/p) por la agitación de una cantidad excesiva de fármaco en 0,6 ml del sistema cosolvente durante al menos 24 horas a temperatura ambiente.
La solubilidad de fármaco también se determinó en la solución de 3% de cetrimida.
Las concentraciones de las soluciones saturadas se determinaron por análisis de HPLC después de una dilución apropiada.

[0141] Las solubilidades saturadas de citrato de clomifeno en una serie de mezclas de etanol/agua (n=3) se incluyen en la tabla 6.

Tabla 6:

EtOH: agua (p/p)	Expt 1 (mg/ml)	Expt 2 (mg/ml)	Expt 3 (mg/ml)	Media (±SD) conc (mg/ml)
40:60	20,97	21,02	20,98	20, 99±0,03
50:50	35,36	33,36	35,81	34, 84±1,30
60:40	39,05	40,88	40,15	40, 03±0,92
70:30	42,64	40,90	41,69	41, 74±0,87

[0142] La solubilidad de citrato de clomifeno en una solución de 3 % de cetrimida fue 24,76± 1,99 mg/ml.

Estudio de permeación cutánea

[0143] La tabla 7 muestra la permeación acumulativa (µg/cm^2) citrato de clomifeno a través de piel de cerdo abdominal a partir de una solución saturada del fármaco en 70:30 p/p de etanol agua.

Tabla 7:

Tiempo (h)	Célula 1 µg/cm^2	Célula 2 µg/cm^2	Célula 3 µg/cm^2	Célula 4 µg/cm^2	Célula 5 µg/cm^2	Célula 6 µg/cm^2	Medio ± SD (µg/cm^2)
1	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-
20	0,94	-	1,20	-	1,18	3,62	1,74±1,26
24	1,73	0,56	2,31	0,61	2,55	6,78	2.42±2,29

[0144] El flujo de estado estable máximo predicho *in silico* de citrato de clomifeno fue 0,043 µg/cm^2/h, que corresponde a la administración de aproximadamente 1 µg/cm^2 de fármaco en 24 horas.
Los resultados experimentales para la sal de citrato a partir de una solución de etanol/agua indican un valor más alto de 2,42 µg/cm^2.

Ejemplo 4 (no según la invención): citrato de tamoxifeno

[0145] Se realizaron experimentos similares para citrato de tamoxifeno.

Predicción de permeación cutánea *in silico*

[0146] La tabla 8 muestra el flujo transdérmico predicho para citrato de tamoxifeno utilizando las estimaciones de explorador de propiedad Osiris, como se ha mencionado anteriormente al endoxifeno.

Tabla 8:

Compuesto	MW	Osiris predicciones		Predicho Jmax (µg/cm^2/h)
		LogP	$C_{saturación\ agua}$	
citrato de tamoxifeno	371,52	6,82	1,08E-03	1,25E-01

Validación de método de HPLC

[0147] Citrato de tamoxifeno fue analizado por HPLC (Jasco, Japan, modelo PU-2080 Plus pump y automuestreador modelo AS-2051 Plus) usando la detección UV.
La resolución cromatográfica se obtuvo en una columna C18 de fase inversa (5 µm, 250 mm x 4,6 mm, HiQ sil, KYA Tec, Japón).
La fase móvil fue metanol:agua:ácido trifluoroacetico (75:25:0.1). La fase móvil se filtró a través de 0,45 µm PVDF filtro de membrana.
El volumen de inyección fue 50 µl y el caudal se ajustó a 0,6 ml/min.
La detección UV (modelo UV-2975 Plus) se realizó a 237 nm con un tiempo de ejecución de 30 minutos.
El tiempo de retención para citrato de tamoxifeno fue 22,0 min. Cada experimento se efectuó por duplicado.
La calibración usó el método estándar externo.
La curva de calibración para citrato de tamoxifeno se estableció en el rango 0,1 - 20 µg/mL. (El intervalo de linealidad para citrato de tamoxifeno fue; r2=0,9999).

Exactitud de ensayo y precisión

[0148] La exactitud del método analítico se calculó del porcentaje de la cantidad adicionada conocida de analito recuperada en las muestras (±CV).

La exactitud del método de HPLC para citrato de tamoxifeno se evaluó por triplicado a tres concentraciones (0,1, 2,5 y 20 µg/mL).

[0149] La exactitud del método de HPLC para citrato de tamoxifeno fue 102,12 % (CV: 4,98).

[0150] La precisión se midió como el grado de repetibilidad del método analítico.
La precisión se evaluó por triplicado a tres concentraciones (0,1, 0,25 y 20 µgmL).

[0151] La repetibilidad CV para citrato de tamoxifeno fue 0,80 %.

Estabilidad de citrato de tamoxifeno en el medio de análisis (solución de cetrimida, 3 %)

[0152] El citrato de tamoxifeno fue estable en el medio de análisis durante 24 horas.

Estudios de solubilidad

[0153] Las solubilidades saturadas de citrato de tamoxifeno se determinaron en una serie de mezclas de etanol/agua (40:60, 50:50, 60:40 y 70:30, p/p) por la agitación de una cantidad excesiva de fármaco en 1 ml del sistema cosolvente durante al menos 48 horas a temperatura ambiente.
La solubilidad de fármaco también se determinó en la solución de 3% de cetrimida.
Las concentraciones de las soluciones saturadas se determinaron por análisis de HPLC después de la dilución apropiada.

[0154] Las solubilidades saturadas de citrato de tamoxifeno en una serie de mezclas de etanol/agua (n=3) se fijan en la siguiente tabla 9.

Tabla 9:

EtOH: agua (p/p)	Expt 1 (mg/ml)	Expt 2 (mg/ml)	Expt 3 (mg/ml)	Media (±SD) conc (mg/ml)
40:60	19,44	19,06	18,93	19, 15±0,26
50:50	31,59	31,19	29,12	30, 63±1,33
60:40	40,51	40,70	41,35	40, 85±0,44
70:30	43,10	43,65	41,45	42, 73±1,15

[0155] La solubilidad de citrato de tamoxifeno en la solución de 3 % de cetrimida fue 3,126± 0,064 mg/mL.

Estudio de permeación cutánea

[0156] La tabla 10 muestra la permeación acumulativa (µg/cm^2) de citrato de tamoxifeno a través de piel de cerdo abdominal a partir de una solución saturada del fármaco en 70:30 p/p de etanol-agua.

Tabla 10:

Tiempo (h)	Célula 1 µg/cm^2	Célula 2 µg/cm^2	Célula 3 µg/cm^2	Célula 4 µg/cm^2	Célula 5 µg/cm^2	Célula 6 µg/cm^2	Medio (±SD) µg/cm^2
1	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-
20	0,58	3,33	1,05	2,41	1,06	2,51	1,83±1,08
24	1,05	5,83	2,05	4,19	1,86	4,85	3,30±1,92

[0157] El flujo de estado estable máximo predicho *in silico* de tamoxifeno fue aproximadamente 0,125 µg/cm^2/h, que corresponde a la administración de aproximadamente 3 µg/cm^2 de fármaco en 24 horas.
Los resultados experimentales para la sal de citrato de una solución de etanol/agua indican un valor de 3,30 µg/cm^2 que es muy cerca de esta predicción.

Ejemplo 5 (no según la invención): 4-hidroxi tamoxifeno

[0158] Se realizaron experimentos similares para 4-OH tamoxifeno.

Predicción de permeación cutánea *in silico*

[0159] La tabla 11 muestra el flujo transdérmico predicho para 4-OH tamoxifeno utilizando las estimaciones de explorador de propiedad de Osiris, como se ha mencionado anteriormente para endoxifeno.

Tabla 11:

Compuesto	MW	Osiris predicciones		Predicho Jmax ($\mu g/cm^2/h$)
		LogP	$C_{saturación\ agua}$	
4-OH Tamoxifeno	387,52	5,91	2,99E-03	2,09E-01

Validación de método de HPLC

[0160] 4-OH tamoxifeno (E/Z isómeros 50:50) se analizó por HPLC (Jasco modelo PU-2080 Plus pump y automuestreador modelo AS-2051 Plus) usando la detección UV.
La resolución cromatográfica se obtuvo en una columna C18 de fase inversa (5 µm, 250 mm x 4.6 mm, HiQ sil, KYA Tec, Japan).
La fase móvil fue metanol:acetonitrilo:agua (350:350:300), 2 ml de ácido acético y 1 ml de trietanolamina (pH 5,5±0,05).
La fase móvil se filtró a través de 0,45 µm PVDF filtro de membrana.
El volumen de inyección fue 50 µl y el caudal se ajustó a 1 ml/min.
El detector de UV (modelo UV-2975 más) fue ajustado a 243 nm y el tiempo de ejecución fue 10 min. Los tiempos de retención para el isómero I e isómero II fueron 5,7 y 6,3 min., respectivamente.
Cada experimento se efectuó por duplicado.
La calibración ha usado el método estándar externo.
Las curvas de calibración para isómero I e isómero II se establecieron en el rango 0,25 - 50 µg/mL. (El intervalo de linealidad para 4-OH tamoxifeno fue; r2=0.9999).

[0161] El método de análisis de HPLC separó las dos cantidades máximas de isómero con alta resolución en todas las concentraciones.

Exactitud de ensayo y precisión

[0162] La exactitud del método analítico se calculó del porcentaje de la cantidad adicionada conocida de analito recuperada en las muestras (±CV).
La exactitud del método de HPLC para isómeros I y II fue evaluada por triplicado a dos concentraciones (0,25 µg/mL y 20 µg/mL).

[0163] La exactitud del método de HPLC (es decir, recuperaciones) para isómeros I y II fueron 98,42 % (CV: 0,78) y 98,13 % (CV: 0,87), respectivamente.

[0164] La precisión se midió como el grado de repetibilidad del método analítico.
La precisión se evaluó por triplicado a dos concentraciones (0,25 µg/mL y 20 µg/mL).

[0165] La repetibilidad CVs para isómeros I y II fueron 0,78 % y 0,87 %, respectivamente.

Estabilidad de 4-OH tamoxifeno en el medio de análisis (solución de cetrimida, 3 %)

[0166] 4-OH tamoxifeno (isómeros I y II) fue estable en el medio de análisis durante 30 horas.

Estudios de solubilidad

[0167] Las solubilidades saturadas de 4-OH tamoxifeno se determinaron en una serie de mezclas de etanol/agua (40:60, 50:50, 60:40 y 70:30, p/p) por la agitación de una cantidad excesiva de fármaco en 1 ml del sistema cosolvente durante al menos 24 horas a temperatura ambiente.
La solubilidad de fármaco también se determinó en la solución de 3 % de cetrimida.
Las concentraciones de las soluciones saturadas se determinaron por análisis de HPLC después de la dilución apropiada.

[0168] Las solubilidades saturadas de 4-OH tamoxifeno (cantidad total de isómero I + isómero II) en una serie de mezclas de ofetanol/agua se fijan en la siguiente tabla 12 (n=3).

Tabla 12:

EtOH: agua (p/p)	Expt 1 (µg/ml)	Expt 2 (µg/ml)	Expt 3 (µg/ml)	Concentration±SD media (µg/ml)
40:60	481	309	282	357 ± 108
50:50	1101	1224	1228	1184 ± 72
60:40	3763	3642	3603	3669 ± 83

70:30	8243	8390	8181	8271 ± 108

[0169] La solubilidad de 4-OH tamoxifeno (cantidad total de isómero I + isómero II) en 3% solución de cetrimida se determinó a 1431 ± 105 µg/mL.

Estudio de permeación cutánea

[0170] La tabla 13 muestra la permeación acumulativa (µg/cm^2) de 4-OH tamoxifeno a través de piel de cerdo abdominal a partir de una solución saturada del fármaco en 70:30 v/v de etanol agua.

Tabla 13:

Tiempo (h)	Célula	Célula 2	Célula 3	Célula 4	Célula 5	Célula 6	Célula 7	Célula 8	Célula 9	Célula 10	Media (± SD)
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	4,1	3,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	190,0	9,1	5,7	4,2	4,3	6,1	4,1	12,3	8,0	9,8	8,3 ± 4,7
24	27,3	12,1	9,0	6,3	7,8	9,7	7,9	18,1	12,2	14,3	12, 5 ± 6,3

[0171] El flujo de estado estable máximo predicho *in silico* fue 0,25 µg/cm^2/h, que corresponde a la administración de aproximadamente 6 µg/cm^2 de fármaco en 24 horas.
Los resultados experimentales para el 4-OH tamoxifeno a partir de una solución de etanol/agua indican un valor más alto de 12,5 µg/cm^2.

Ejemplo 6 (no según la invención): toremifeno

[0172] Se realizaron experimentos similares para toremifeno.

Predicción de permeación cutánea *in silico*

[0173] La tabla 14 muestra el flujo transdérmico predicho para toremifeno utilizando las estimaciones de explorador de propiedad Osiris, como se ha mencionado anteriormente para endoxifeno.

Tabla 14:

Compuesto	MW	Osiris predicciones		Predicho Jmax (µg/cm^2/h)
		LogP	$C_{saturación\ agua}$	
Toremifeno	405,97	6,53	4,00E-04	3,67E-02

Validación de método de HPLC

[0174] Toremifeno fue analizado por HPLC (modelo Jasco PU-2080 Plus pump y modelo automuestreador AS-2051 Plus) usando detección UV.
La resolución cromatográfica se obtuvo en una columna C18 de fase inversa (5 µm, 250 mm x 4,6 mm, HiQ sil, KYA Tec, Japan).
La fase móvil fue acetonitrilo: metanol:agua (31:50:19) y 0,35 ml de ácido trifluoroacético.
La fase móvil fue filtrada a través de 0,45 µm PVDF filtro de membrana.
El volumen de inyección fue 50 µl y el caudal se ajustó a 0,5 ml/min.
La detección UV (modelo UV-2975 Plus) se realizó a 237 nm con un tiempo de ejecución de 13 minutos.
El tiempo de retención para toremifeno fue 9,2 min. Cada experimento se efectuó por duplicado.
La calibración usó el método estándar externo.
La curva de calibración para toremifeno se estableció en el rango 0,1 - 10 µg/mL. (El intervalo de linealidad para toremifeno fue; r2=0.9999).

Exactitud de ensayo y precisión

[0175] Exactitud del método analítico se calculó del porcentaje de la cantidad adicionada conocida de analito recuperada en las muestras (±CV).
La exactitud del método de HPLC para toremifeno se evaluó por duplicado a tres concentraciones (0,1, 0,25 y 10 µg/mL).

[0176] La exactitud del método de HPLC para toremifeno fue 97,77 % (CV: 2,77).

[0177] La precisión se midió como el grado de repetibilidad del método analítico.
La precisión se evaluó por duplicado a tres concentraciones (0,1, 0,25 y 10 µg/mL).

[0178] La repetibilidad CV para toremifeno fue 0,86 %.

La estabilidad de toremifeno en el medio de análisis (solución de cetrimida, 3 %)

[0179] Toremifeno fue estable en el medio de análisis durante 24 horas.

Estudios de solubilidad

[0180] Las solubilidades saturadas de toremifeno se determinaron en una serie de mezclas de etanol/agua (40:60, 50:50, 60:40 y 70:30, p/p) por agitación de una cantidad excesiva de fármaco en 1 ml del sistema cosolvente durante al menos 24 horas a temperatura ambiente.
La solubilidad de fármaco también se determinó en la solución de 3% de cetrimida.
Las concentraciones de las soluciones saturadas se determinaron por análisis de HPLC después de la dilución apropiada.

[0181] Las solubilidades saturadas de toremifeno en una serie de mezclas de etanol/agua se explican en la tabla 15 (n=3).

Tabla 15:

EtOH: agua (p/p)	Expt 1 (µg/ml)	Expt 2 (µg/ml)	Expt 3 (µg/ml)	Concentración±SD media (µg/ml)
40:60	74,8	75,4	74	74, 7 ± 1,1
50:50	350	333	324	335 ± 15
60:40	1088	1063	1009	1054 ± 37
70:30	2861	2698	2623	2727 ± 124

[0182] La solubilidad de toremifeno en una solución de 3 % de cetrimida se determinó a 302±14 µg/mL.

Estudio de permeación cutánea

[0183] La tabla 16 muestra la permeación acumulativa (µg/cm^2) de toremifeno a través de piel de cerdo abdominal a partir de una solución saturada del fármaco en 70:30 p/p etanol agua.

Tabla 16

Tiempo (h)	Célula 1	Célula 2	Célula 3	Célula 4	Célula 5	Medio ± SD
1	-	-	-	3,38	-	3,38
9	-	0,25	0,52	5,35	-	1,53 ± 2,6
20	2,03	7,83	3,02	6,55	-	3,89 ± 3,2
24	3,35	9,65	4,30	7,47	0,62	5,08 ± 3,5

[0184] El flujo de estado estable máximo predicho *in silico* de toremifeno fue aproximadamente 0,037 µg/cm^2/h, que corresponde a la administración de aproximadamente 0,9 µg/cm^2 de fármaco en 24 horas.
Los resultados experimentales indican una administración más alta de aproximadamente 5,08 µg/cm^2.

[0185] Estos seis ejemplos indican que el flujo máximo determinado experimentalmente para cada SERM no estaba uniformemente en relacción con el flujo predicho obtenido por los cálculos *in silico*.
En cambio, el flujo máximo predicho para los SERM fue inferior, más alto o comparativo al flujo máximo observado experimentalmente, dependiendo del SERM.

[0186] Por lo tanto, la persona experta no habría sido capaz de predecir de los cálculos *in silico* qué o cuales SERM sería(n) apropiado(s) para administrar vía un trayecto de administración transdérmica, debido a que el flujo máximo conseguido experimentalmente podría no estar predicho.
De hecho, la predicción *in silico* debilita seriamente la posibilidad de administración transdérmica de endoxifeno, clomifeno y toremifeno, aunque los resultados experimentales indican que tal administración transdérmica de hecho se puede realizar.
Fuera de estos SERM, el endoxifeno, debido a su alto flujo máximo observado experimentalmente, es el SERM más alentador para aplicación transdérmica y, por esta razón, se ha seleccionado en la presente invención.
De hecho, para una aplicación transdérmica, es importante que el SERM tenga una alta permeación de flujo, ya que una cantidad menos importante de la composición será necesaria para aplicar a la piel para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de SERM a los tejidos.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica transdérmica para administración transdérmica a una superficie cutánea, donde dicha composición comprende:
(i) 0,01 a 10 % (p/p), preferiblemente 2 a 5 % (p/p) de endoxifeno o una sal derivada farmacéuticamente aceptable,
(ii) 60 a 80 % (p/p) de al menos un monoalcohol, donde al menos un monoalcohol está seleccionado de monoalcoholes C_2-C_4, preferiblemente, etanol o isopropanol,
(iii) 0,1 a 10 % (p/p) de al menos un intensificador de penetración, donde al menos un intensificador de penetración es ácido oleico y con la condición de que el miristato de isopropilo se excluya,
(iv) 0 a 5 % (p/p) de al menos un agente gelificante, preferiblemente, ácidos poliacrílicos, derivados celulósicos o mezclas derivadas,
(v) 0,01 a 30 % (p/p) de al menos un hidratante, preferiblemente, glicerina,
(vi) c.s.p 100 % (p/p) agua.

2. Composición farmacéutica transdérmica según la reivindicación 1, donde al menos un intensificador de penetración es una mezcla de ácido oleico y propilenglicol.

3. Composición farmacéutica transdérmica, según la reivindicación 1, para usar en un método de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de endoxifeno o la sal derivada farmacéuticamente aceptable, a un paciente en la necesidad de la misma, que comprende la administración por vía transdérmica de dicha composición a una superficie de piel de dicho paciente.

4. Composición farmacéutica transdérmica para uso según la reivindicación 3, donde el paciente padece de un problema de pecho.

5. Composición farmacéutica transdérmica, según la reivindicación 3, donde el paciente padece de desequilibrio de estrógeno.

6. Composición farmacéutica transdérmica, según la reivindicación 5, donde el desequilibrio de estrógeno es un problema de pecho seleccionado de enfermedades de pecho benignas, ginecomastia, cáncer de mama, mastalgia y enfermedades que implican un tejido de pecho denso.

7. Paquete de dosis, paquete de dosis unitaria o paquete de dosis múltiple con una composición farmacéutica transdérmica, según la reivindicación 1.

8. Dispensador, opcionalmente con bomba de mano, con una composición farmacéutica transdérmica, según la reivindicación 1.

9. Proceso para la preparación de una composición farmacéutica transdérmica, según la reivindicación 1, que incluye las etapas de preparación de una mezcla que comprende:
(i) al menos un monoalcohol seleccionado de monoalcoholes C_2-C_4,
(ii) endoxifeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
(iii) un vehículo acuoso,
(iv) al menos un intensificador de penetración, donde al menos un intensificador de penetración es ácido oleico y con la condición de que el miristato de isopropilo se excluya,
(v) opcionalmente, al menos un agente gelificante,
(vi) al menos un hidratante.