



(12) PATENT

(19) NO

(11) 338755

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20072463	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.10.13 PCT/EP2005/011654
(22)	Inng.dag	2007.05.14	(85)	Videreføringsdag	2007.05.14
(24)	Løpedag	2005.10.13	(30)	Prioritet	2004.10.14, EP, 04292447 2004.12.23, US, 60/638,359
(41)	Alm.tilgj	2007.05.14			
(45)	Meddelt	2016.10.17			
(73)	Innehaver	Besins Healthcare Luxembourg SARL, 2-8, rue Julien Vesque, LU-2668 LUXEMBOURG, Luxembourg			
(72)	Oppfinner	Valérie Masini-Eteve, 18, rue des Grands Chênes, FR-91370 VERRIÈRES LE BUISSON , Frankrike			
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	4-hydroksytamoksifen gelformuleringer			
(56)	Anførte publikasjoner	US 2004138314 A US 4919937 A			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelse angår farmasøytiske sammensetninger og geler med 4-hydroksytamoksifen, og fremgangsmåter til å anvende dem.

Den foreliggende oppfinnelse angår (4-hydroksy-tamoksifen)-holdige farmasøytiske sammensetninger og geler, og fremgangsmåter til å benytte de samme.

- Forbindelsen 4-hydroksytamoksifen (heretter referert til som 4-OHT) eller 1-[4-(2-N-dimetylaminoetoksy)fenyl]-1-(4-hydroksyfenyl)-2-fenylbut-1-en, utgjør en aktiv metabolitt i den velkjente anti-østrogene forbindelsen tamoksifen. På grunn av nærvær av en dobbeltbinding mellom to karbonatomer eksisterer 4-hydroksytamoksifen i to stereoisomere former. I henhold til den medisinske og biokjemiske litteratur er isomere former av 4-hydroksytamoksifen vanligvis betegnet cis- og trans-isomerer. Fra et rent kjemisk perspektiv er imidlertid denne betegnelsen ikke strengt nøyaktig fordi hvert dobbeltbundet karbonatom inneholder ikke en identisk kjemisk gruppe. Derfor er det mer egnet å referere til isomerene som (E) (den såkalte cis-form) og (Z) (den såkalte transform) konfigurasjoner.

US 20041013314 (Jay Bua) beskriver 4-OHT gelformuleringer som omfatter 20 mg eller 57 mg av 4-OHT.

- US 4 919 937 (Mauvais-Jarvis et al.) beskriver 4-OHT-formuleringer. Disse formuleringene inneholder imidlertid ikke noen penetrasjonsforsterker, og er spesifikt konstruert for samadministrasjon av 4-OHT med progesteron.

- Det er et behov for forbedret 4-OHT-holdige formuleringer som er lette å anvende for pasienten, som er lett å etterleve, særlig for levering av høyere doser, tillater reproducerbar levering av 4-OHT, med forbedrede sikkerhetsprofiler og egnede systemiske virkninger. Det er også et behov for 4-OHT topiske formuleringer som tillater effektiv penetrasjon av den aktive ingrediens gjennom huden.

- Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer 4-OHT-holdige farmasøytiske sammensetninger og geler og fremgangsmåter for å anvende de samme. Mer spesielt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse hydroalkoholiske farmasøytiske sammensetninger som er egnet for topisk og transdermal applikasjon, hvori nevnte sammensetninger inneholder 0,205-0,950 % av 4-hydroksytamoksifen basert på vekt regnet på den totale vekten av sammensetningen. Sammensetningene i henhold til oppfinnelsen oppnår en meget effektiv 4-OHT-levering, alene eller i kombinasjon med et annet medikament. Videre tillater sammensetningene i henhold til oppfinnelsen effektiv pasientetterlevelse, særlig der hvor høyere doser er nødvendig (f.eks. 1 mg 4-OHT eller mer, fortrinnsvis 2 mg 4-OHT eller mer). Sammensetningen i henhold til oppfinnelsen viser også egnet systemisk eksponering.

- Den foreliggende oppfinnelse angår således en farmasøytisk sammensetning som omfatter 4-OHT, minst én C2-C6-alkohol, minst ett geleringsmiddel, minst én penetrasjonsforsterker og en vandig bærer.

Nevnte farmasøytiske sammensetning kan fremstilles i forskjellige former, f.eks. en gel, en oppløsning, en krem, et hudvann, en spray, en salve, en aerosol. Fortrinnsvis er nevnte farmasøytiske sammensetning en gel og er egnet for topisk administrering.

5 Betegnelsen "4-OHT" (4-hydroksytamoksifen) som brukt heri refererer seg til 1-[4-(2-N-dimetylamonoetoksy)fenyl]-1-(4-hydroksyfenyl)-2-fenylbut-1-en. 4-OHT omfatter både (Z)-isomeren og (E)-isomeren, så vel som blandinger derav, inkludert racemiske og ikke-racemiske blandinger. (Z)-isomeren er foretrukket fordi den er mer aktiv enn (E)-isomeren.

10 C2-C6-alkoholer er kjent på området. Slike alkoholer omfatter etanol, propanol, isopropanol (propan-2-ol), n-propanol (propan-1-ol), butanol, butan-1-ol, butan-2-ol, ter-butanol, pentanoler, heksanoler. Etanol er foretrukket siden den bidrar effektivt til transdermal passering av 4-OHT ved hurtig inndamping ved kontakt med huden.

15 Geleringsmidler er kjent på området. Betegnelsen "geleringsmiddel" refererer seg generelt til en forbindelse, muligvis av polymer natur, som har kapasiteten til å gelere når den bringes i kontakt med et spesifikt oppløsningsmiddel, f.eks. vann. Geleringsmidlet gjør det mulig å øke viskositeten til de farmasøytiske sammensetninger i henhold til oppfinnelsen, men kan også virke som oppløsningsmidler. Eksempler på gelingsmidler inkluderer anioniske polymerer så
20 som akrylsyrebaserende polymerer (inkludert polyakrylsyrepolymerer, f.eks. CARBOPOL[®] fra B.F. Goodrich Specialty Polymers and Chemicals Division of Cleveland, Ohio), cellulosederivater, poloksamerer og poloksaminer, mer presist, Carbomerer eller akrylsyrebaserende polymerer, f.eks. Carbopol[®] 980 eller 940, 981 eller 941, 1382 eller 1382, 5984, 2984, 934 eller 934P (Carbopol[®] er vanligvis
25 polymerer av akrylsyre tverrbundet med allylsukrose eller allylpentaerytritol), Pemulen TR1[®] eller TR2[®], Ultrez, Synthalen CR, etc.); cellulosederivater så som karboksymetylcelluloser, hydroksypropylcelluloser, hydroksyetylcelluloser, etylcelluloser, hydroksymetylcelluloser, hydroksypropylmetylcelluloser, og liknende, og blandinger derav; poloksamerer eller polyetylen-polypropylen-
30 kopolymerer så som Lutrol[®] grad 68 eller 127, poloksamerer eller andre gelingsmidler så som chitosan, dekstran, pektiner og naturlige gummier. Alle disse gelingsmidlene, alene eller i kombinasjon, kan anvendes i den farmasøytiske sammensetningen i henhold til oppfinnelsen. Cellulosika inkludert
35 karboksymetylcelluloser, hydroksypropylcelluloser, hydroksyetylcelluloser, etylcelluloser, hydroksymetylcelluloser, hydroksypropylmetylcelluloser og blandinger derav er særlig foretrukket i sammenheng med foreliggende oppfinnelse.

40 Penetrasjonsforsterkere er også kjent på området. En "penetrasjonsforsterker" er generelt et middel kjent for å akselerere levering av medikamentet eller aktivt prinsipp gjennom huden. Disse midlene er også blitt referert til som penetrasjonsakselererende midler, adjuvansia, og absorpsjonspromotere. Denne

klasse av midler inkluderer de med forskjellige virkningsmekanismer inkludert de som har funksjonen å forbedre oppløseligheten og diffuserbarheten av medikamentet, og de som forbedrer transdermal absorpsjon ved å forandre evnen til stratum corneum til å holde fuktighet, mykgjøring av huden, forbedre hudens permeabilitet, virke som penetrasjonsassistenter eller hårfollikkelåpnere eller temporært å forandre hudens tilstand slik som grenselaget. Penetrasjonsforsterkeren i sammenheng med foreliggende oppfinnelse kan være et funksjonelt derivat av en fettsyre, som inkluderer isosteriske modifikasjoner av fettsyrer eller ikke-syrederivater av den karboksylfunksjonelle gruppe av en fettsyre eller isosteriske modifikasjoner derav. I én utforming er det funksjonelle derivatet av en fettsyre en umettet alkansyre hvori -COOH-gruppen er substituert med et funksjonelt derivat derav, så som alkoholer, polyoler, amider og substituerte derivater derav. Betegnelsen "fettsyre" betyr en fettsyre som har fire (4) til tjuefire (24) karbonatomer. Ikke-begrensede eksempler på penetrasjonsforsterkere inkluderer C8-C22 fettsyrer så som isostearinsyre, oktansyre og oleinsyre, C8-C22 fettalkoholer så som oleylalkohol og laurylalkohol; lavere alkylestere av C8-C22 fettsyrer så som etyloleat, isopropylmyristat, butylstearat, og metyllaurat; di(lavere)alkylestere av C6-C8 diacider så som diisopropyladipat; monoglyserider av C8-C22 fettsyrer så som glycerylmonolaurat; tetrahydrofurfurylalkoholpolyetylenglykoleter; polyetylenglykol, propylenglykol; glykoletere inkludert dietylenglykolmonoetyleter; dietylenglykolmonometyleter; alkylaryleter av polyetylenoksid; polyetylenoksidmonometyleter; polyetylenoksiddimetyleter; dimetylsulfoksid; glyserol; etylacetat; acetoeddiksester; pyrrolidoner og N-alkylpyrrolidon; terpen; hydroksysyrer; urea; essensielle oljer; og blandinger derav. Foretrukne eksempler inkluderer myristatisopropyl. Alle disse penetrasjonsforsterkerne kan anvendes enten alene eller i kombinasjon, f.eks. kombinasjon av to eller tre forskjellige penetrasjonsforsterkere.

Vandige bærere er kjent på området. I henhold til en annen side av oppfinnelsen omfatter nevnte vandige bærer, ved siden av vann, ingredienser som er nyttige til å justere pH, f.eks. minst ett buffermiddel. Buffermidler, spesielt farmakologisk akseptable buffermidler er kjent på området. I én side omfatter nevnte vandige bærer minst én buffer, fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av sitratbuffer, f.eks. natriumsitrat og/eller kaliumsitrat; trisbuffer, f.eks. trismaleat; fosfatbuffer, inkludert Sorensen-type buffer, dibasisk eller monobasisk fosfat, f.eks. natriumdibasisk eller monobasisk fosfat.

I en annen side omfatter den farmasøytiske sammensetningen i henhold til oppfinnelsen ytterligere en base. Fordelaktig er nevnte base farmasøytisk akseptabel og blir fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av trietanolamin, natriumhydroksid, ammoniumhydroksid, kaliumhydroksid, arginin, aminometylpropanol eller trometamin eller blandinger derav. Der hvor pH i nevnte

- farmasøytiske sammensetning ikke er optimalisert for transdermal administrering, f.eks. når nevnte geleringsmiddel omfatter minst én akrylsyrebasert polymer, bidrar nevnte base til nøytralisering av den nevnte farmasøytiske sammensetning, for topisk applikasjon på human hud. Videre tillater nevnte base
- 5 (nøytraliseringsmiddel) optimal svelling av polymerkjedene gjennom nøytralisering av ladningene og dannelse av polymersalter. Særlig når nevnte geleringsmiddel omfatter en akrylsyrebasert polymer omfatter nevnte base fortrinnsvis trietanolamin. Den tillater også optimal viskositet å oppnås i den farmasøytiske sammensetning i henhold til oppfinnelsen. Fagpersonen ville vite hvordan en egnet mengde av nevnte
- 10 base skal utvelges i sammensetningen, særlig med hensyn på turen til nevnte geleringsmiddel tilstede deri, og alkoholinnholdet i sammensetningen, for å oppnå den ønskede endelige pH i sammensetningen. F.eks. med karbomerer og/eller hvis det er et høyt alkoholinnhold, kan man anvende trometamin og/eller NaOH som en base, i mengder valgt slik at den ønskede avsluttende pH i sammensetningen
- 15 oppnås. Base/geleringsmiddelforhold er fortrinnsvis mellom 10:1 og 0,1:1, mer fortrinnsvis mellom 7:1 og 0,5:1, og enda mer fortrinnsvis mellom 4:1 og 1:1.
- Med mindre noe annet er angitt refererer prosentandeler (%) seg til vektmengder basert på total vekt av sammensetningen. Mengder av alkohol(er) heri refererer seg til absolutt alkoholinnhold, f.eks. absolutt etanolinnhold.
- 20 I henhold til en side omfatter nevnte farmasøytiske sammensetning 0,205-0,950 %, fortrinnsvis 0,210-0,900 %, mer fortrinnsvis 0,215-0,800 %, enda mer fortrinnsvis 0,220-0,750 %, enda mer fortrinnsvis 0,220-0,700 %, enda mer fortrinnsvis 0,220-0,600 %, enda mer fortrinnsvis 0,220-0,500 %, enda mer fortrinnsvis 0,220-0,400 %, mest fortrinnsvis 0,220-0,350 % av 4-OHT.
- 25 I henhold til en annen side av oppfinnelsen omfatter nevnte farmasøytiske sammensetning fortrinnsvis 40-80 %, fortrinnsvis 45-75 %, mer fortrinnsvis 50-75 %, enda mer fortrinnsvis 55-95 %, mest fortrinnsvis 60-75 % av minst én alkohol.
- I henhold til en annen side av oppfinnelsen er nevnte C2-C6-alkohol valgt fra gruppen som består av etanol, propan-1-ol og propan-2-ol, og blandinger derav.
- 30 Fortrinnsvis omfatter nevnte C2-C6-alkohol etanol.
- I henhold til en annen side av oppfinnelsen omfatter nevnte farmasøytiske sammensetning 0,1-5,0 %, fortrinnsvis 0,15-4,5 %, mer fortrinnsvis 0,2-4,0 %, enda mer fortrinnsvis 0,25-3,5 %, enda mer fortrinnsvis 0,3-3,0 %, enda mer fortrinnsvis 0,4-2,5 %, enda mer fortrinnsvis 0,5-2,0 %, mest fortrinnsvis ca. 0,5-1,5 % av minst
- 35 ett geleringsmiddel.
- I henhold til en annen side av oppfinnelsen omfatter nevnte geleringsmiddel minst ett som er valgt fra gruppen av cellulosa, inkludert celluloseestere og derivater (cellulosederivater så som karboksymetylcelluloser, hydroksypropylcelluloser, hydroksyetylcelluloser, etylcelluloser, hydroksymetylcelluloser,

hydroksypropylmetylcelluloser, og lignende); og blandinger derav. Fortrinnsvis er nevnte geleringsmiddel valgt fra karboksymetylcelluloser, hydroksypropylcelluloser, hydroksyetylcelluloser, etylcelluloser, hydroksymetylcelluloser, hydroksypropylmetylcelluloser og blandinger derav. Mest
 5 fortrinnsvis omfatter nevnte geleringsmiddel hydroksypropylcellulose, f.eks. Klucel.

I henhold til en annen side av oppfinnelsen omfatter nevnte farmasøytiske sammensetning 0,1-5,0 %, fortrinnsvis 0,15-4,5 %, mer fortrinnsvis 0,2-4,0 %, enda mer fortrinnsvis 0,25-3,5 %, enda mer fortrinnsvis 0,3-3,0 %, enda mer fortrinnsvis
 10 0,4-2,5 %, enda mer fortrinnsvis 0,2-2,0 %, mest fortrinnsvis ca. 0,5-1,5 % av minst én penetrasjonsforsterker.

I henhold til en annen side av oppfinnelsen omfatter nevnte farmasøytiske sammensetning 0,4-2,0 %, fortrinnsvis 0,5-1,9 %, mer fortrinnsvis 0,5-1,8 %, enda mer fortrinnsvis 0,5-1,7 %, enda mer fortrinnsvis 0,5-1,6 %, enda mer fortrinnsvis
 15 0,5-1,5 %, enda mer fortrinnsvis 0,6-1,4 %, enda mer fortrinnsvis 0,7-1,3 %, enda mer fortrinnsvis 0,8-1,2 %, mest fortrinnsvis ca. 0,9-1,1 %, eller 1,0 % av myristatisopropyl.

Sammensetninger i henhold til oppfinnelsen kan inkludere flere penetrasjonsforsterkere.

20 I henhold til en annen side av oppfinnelsen omfatter nevnte farmasøytiske sammensetning 20-50 %, fortrinnsvis 20-40 % av en vandig bærer.

I henhold til en annen side av oppfinnelsen omfatter nevnte vandige bærer fortrinnsvis minst én buffer, særlig en fosfatbuffer.

I en annen side av oppfinnelsen er pH i den farmasøytiske sammensetning fortrinnsvis 7-11, mer fortrinnsvis 7,5-10,5, enda mer fortrinnsvis 8,0-10,0, enda mer fortrinnsvis 8,5-10,0, mest fortrinnsvis ca. 8,5-9,5.
 25

I én utforming tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 0,205-0,950 % av 4-OHT,
- 30 - 40-80 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
- 0,1-5,0 % av minst ett geleringsmiddel, fortrinnsvis hydroksypropylcellulose,
- 0,1-5,0 % av minst én penetrasjonsforsterker,
- 20-50 % av en vandig bærer.

35 I en annen utforming tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 0,210-0,900 % av 4-OHT,
- 40-75 % av minst én C2-6C alkohol, fortrinnsvis etanol,
- 0,15-4,5 % av minst ett geleringsmiddel, fortrinnsvis

hydroksypropylcellulose,

- 0,15-4,5 % av minst én penetrasjonsforsterker,
- 20-40 % av en vandig bærer.

5 I en annen utforming tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 0,215-0,800 % av 4-OHT,
- 45-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
- 0,2-4,0 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

hydroksypropylcellulose,

- 10
- 0,2-4,0 % av minst én penetrasjonsforsterker,
 - 20-40 % av en vandig bærer.

I en annen utforming tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 15
- 0,220-0,750 % av 4-OHT,
 - 45-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
 - 0,25-3,5 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

hydroksypropylcellulose,

- 0,25-3,5 % av minst én penetrasjonsforsterker,
- 20-40 % av en vandig bærer.

20 I en annen utforming tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 0,220-0,700 % av 4-OHT,
- 50-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
- 0,3-3,0 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

25 hydroksypropylcellulose,

- 0,3-3,0 % av minst én penetrasjonsforsterker,
- 20-40 % av en vandig bærer.

I en annen utforming tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som inneholder:

- 30
- 0,220-0,600 % av 4-OHT,
 - 60-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
 - 0,4-2,5 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

hydroksypropylcellulose,

- 35
- 0,4-2,5 % av minst én penetrasjonsforsterker,
 - 20-40 % av en vandig bærer.

I en annen utforming tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 40
- 0,220-0,500 % av 4-OHT,
 - 60-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
 - 0,5-2,0 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

hydroksypropylcellulose,

- 0,5-2,0 % av minst én penetrasjonsforsterker,
- 20-40 % av en vandig bærer.

5 I en annen utforming tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 0,220-0,400 % av 4-OHT,
- 60-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
- 0,5-1,5 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

hydroksypropylcellulose,

- 10
- 0,5-1,5 % av minst én penetrasjonsforsterker,
 - 20-40 % av en vandig bærer.

I en annen utforming tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 15
- 0,220-0,350 % av 4-OHT,
 - 60-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
 - 0,5-1,5 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

hydroksypropylcellulose,

- 0,5-1,5 % av minst én penetrasjonsforsterker,
- 20-40 % av en vandig bærer.

20 I en annen utforming tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 0,205-0,950 % av 4-OHT,
- 40-80 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
- 0,1-5,0 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

25 hydroksypropylcellulose,

- 0,4-2,0 % av myristatisopropyl,
- 20-50 % av en vandig bærer.

I en annen utforming tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 30
- 0,210-0,900 % av 4-OHT,
 - 40-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
 - 0,15-4,5 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

hydroksypropylcellulose,

- 35
- 0,5-1,8 % av myristatisopropyl,
 - 20-40 % av en vandig bærer.

I en annen utforming tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 40
- 0,215-0,800 % av 4-OHT,
 - 45-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
 - 0,2-4,0 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

hydroksypropylcellulose,
 - 0,6-1,4 % av myristatisopropyl,
 - 20-40 % av en vandig bærer.

5 I en annen utforming tilveiebringer den foreliggende forbindelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 0,220-0,750 % av 4-OHT,
- 45-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
- 0,25-3,5 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

10 hydroksypropylcellulose,
 - 0,5-1,5 % av myristatisopropyl,
 - 20-40 % av en vandig bærer.

I en annen utforming tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 0,220-0,700 % av 4-OHT,
- 15 - 50-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
- 0,3-3,0 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

hydroksypropylcellulose,
 - 0,6-1,4 % av myristatisopropyl,
 - 20-40 % av en vandig bærer.

20 I en annen utforming tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 0,220-0,600 % av 4-OHT,
- 60-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
- 0,4-2,5 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

25 hydroksypropylcellulose,
 - 0,7-1,3 % av myristatisopropyl,
 - 20-40 % av en vandig bærer.

I en annen utforming tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 30 - 0,220-0,500 % av 4-OHT,
- 60-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
- 0,5-2,0 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

hydroksypropylcellulose,
 - 0,8-1,2 % av myristatisopropyl,
 35 - 20-40 % av en vandig bærer.

I en annen utforming tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 0,220-0,400 % av 4-OHT,
- 60-75 % av minst én C2-C6-alkohol, fortrinnsvis etanol,
- 40 - 0,5-1,5 % av minst ett gleringsmiddel, fortrinnsvis

hydroksypropylcellulose,
 - 0,9-1,1 % av myristatisopropyl,
 - 20-40 % av en vandig bærer.

5 I en annen utforming tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter:

- 0,220-0,350 % av 4-OHT,
- 60-75 % etanol,
- 0,5-1,5 % hydroksypropylcellulose,
- 0,4-2,0 % myristatisopropyl,
- 10 - 20-40 % av en vandig bærer.

I tillegg kan nevnte farmasøytiske sammensetning omfatte vanlige farmasøytiske tilsetninger, inkludert salt(er), mykningsmiddel(ler), stabilisator(er), antimikrobielt middel(ler), parfyme(r), og/eller drivmiddel(ler). Nevnte farmasøytiske sammensetning kan også inkludere minst én ytterligere aktiv ingrediens.

15 Oppfinnelsen tilveiebringer også en gel som er nyttig for transdermal eller transkutan levering som omfatter nevnte farmasøytiske sammensetning i henhold til oppfinnelsen. Således er oppfinnelsen også rettet på en 4-OHT-holdig hydroalkoholisk gel.

20 I henhold til en annen utforming tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en dosepakke, enhetsdosepakke eller et flertall dosepakker som inneholder nevnte farmasøytiske sammensetning eller nevnte hydroalkoholiske gel. Fordelaktig gjør en slik form av nevnte farmasøytiske sammensetning applikasjon lettere for en pasient. Således kan disse pakkeformene reflektere applikasjonsskjema, f.eks. daglig eller ukentlig administrering.

25 I henhold til en annen utforming er det tilveiebrakt en dispenser, f.eks. med håndpumpe eller ventil, som inneholder nevnte farmasøytiske sammensetning eller nevnte hydroalkoholiske gel. Slike dispensere tillater fleksibilitet i den administrerte dosering, som en funksjon av mengden av sammensetningen som kan appliseres.

30 I henhold til én utforming kan nevnte pakker eller dispensere ledsages av en notis som gir instruksjoner for anvendelsen.

De farmasøytiske sammensetningene, gelene, pakkene og beholderne i henhold til oppfinnelsen er nyttige for å behandle forskjellige tilstander og/eller lidelser.

35 Betegnelsen "behandle" eller "behandling" som brukt heri refererer seg til enhver behandling av en pattedyrtilstand, lidelse eller sykdom, og inkluderer, men er ikke begrenset til, å forhindre tilstanden, lidelsen eller sykdommen fra å skje hos et individ som kan være predisponert for tilstanden, lidelsen eller sykdommen, men som ikke enda er blitt diagnostisert som å ha tilstanden, lidelsen eller sykdommen; å inhibere tilstanden, lidelsen eller sykdommen, f.eks. å stoppe utviklingen av

tilstanden, lidelsen eller sykdommen, å lette tilstanden, lidelsen eller sykdommen f.eks. ved å forårsake regresjon av tilstanden, lidelsen eller sykdommen, eller å lette tilstanden forårsaket av sykdommen eller lidelsen, f.eks. ved å stoppe symptomene til sykdommen eller lidelsen.

- 5 Betegnelsen "forhindre" eller "forhindring" i relasjon til en tilstand, lidelse eller sykdom betyr ingen utvikling av tilstanden, lidelsen eller sykdommen hvis intet hadde skjedd, eller ingen ytterligere utvikling av tilstanden, lidelsen eller sykdommen hvis det allerede var utviklet en tilstand, lidelse eller sykdom.

10 Særlig er de farmasøytiske sammensetningene, gelene, pakkene og beholderne i henhold til oppfinnelsen nyttig for:

- behandle og/eller forhindre tilstander som involverer tett brystvev.

Brystvev med høy tetthet er en prediktor for brystkreftisiko og kompromitterer mammografisk sensitivitet, som er en viktig ting for kreftdeteksjon og diagnose. Nevnte tette brystvev kan være diffust eller nodulært;

- 15 - behandle og/eller forhindre benigne brystsykdommer. Benign brystsykdom refererer seg generelt til en konstellasjon av vanlige ikke-maligne avvik i brystvev. Disse avvikene inkluderer tallrike lesjoner som har veldefinerte histologiske egenskaper, og som kan klassifiseres som prolifererende eller ikke-prolifererende. Eksempler på benigne brystsykdommer som kan behandles ved foreliggende
- 20 metoder inkluderer adenose, cyster, dukt ektasi, fibroadenom, fibrose, hyperplasi, metaplasi og andre fibrocystiske forandringer. Hver av disse sykdommene er ofte referert til som "forandringer" eller "tilstander" på grunn av deres forekomst, og har godt definerte histologiske og kliniske egenskaper. "Adenose" refererer seg til generalisert kjertelsykdom i brystet. Den involverer typisk forstørrelse av
- 25 brystlobuler, som inneholder flere kjertler enn vanlig. I "skleroserende adenose" eller "fibroserende adenose" er de forstørrede lobulene forstyrret av arrliknende fibrøst vev. "Cyster" er unormale sekker fylt med fluid eller halvfast materiale, og omgitt av brystepitelceller som utvikles fra lobulære strukturer. De begynner som overskuddsvæske i brystkjertlene, men kan vokse til proporsjoner som strekker seg
- 30 rundt brystvevet og forårsaker smerte. "Fibrocyster" er cystiske lesjoner omgitt av eller plassert i en iøynefallende mengde av fibrøst bindevev. "Dukt ektasi" refererer seg til en utvidelse av melkegangene ved lipid og cellulært avfall. Ødeleggelse av duktene induserer infiltrering av granulocytter og plasmaceller. "Fibroadenom" refererer seg til benigne tumorer som er avledet fra kjertelepitel og inneholder en
- 35 iøynefallende stroma av prolifererende fibroblaster og bindevev. "Fibrose" refererer seg ganske enkelt til et overskudd av fibrøst vev i brystet. "Hyperplasi" refererer seg til en overvekst av celler, hvor flere lag av celler fôrer basalmembranen uten tumordannelse. Hyperplasi øker volumet av brystvev. I "epitelial hyperplasi" er cellene som fôrer brystduktene og lobulene involvert og gir opphav til betegnelsen
- 40 "duktal hyperplasi" og "lobulær hyperplasi". Basert på en histologisk bestemmelse kan hyperplasi karakteriseres som "vanlig" eller "atypisk". "Metaplasi" refererer

seg til et fenomen hvori et differensiert vev av én type blir transformert inn i et differensiert vev av en annen type. Metaplasia resulterer ofte fra en forandring i omgivelsene, og gjør cellene bedre i stand til å motstå forandring;

- forhindring og/eller behandling av arr, inkludert utstrakt arrdannelse, keloide arr og hypertrofiske arr. "Utstrakt arr" eller "utstrakt arrdannelse" refererer seg generelt til overvekst av tett fibrøst vev som resulterer fra unormal sårheling. Utstrakt arr har vokst større enn nødvendig for normal sårheling og er kjennetegnet av en overproduksjon av celler, kollagen og/eller proteoglykan. "Keloide arr" er utstrakte arr hvori det tette fibrøse vevet strekker seg ut over grensene til det opprinnelige sår eller snitt, og går vanligvis ikke tilbake spontant. Å bestemme om et arr er keloid kan være vanskelig siden keloider ofte overflatisk ligner andre hypertrofiske arr. Keloider har imidlertid histologiske trekk som skiller dem fra andre. Ett slikt trekk er den kollagene nodul, som inneholder en høy tetthet av fibroblaster og unidireksjonelle kollagene fibriller i en meget organisert og klar orientering. I tillegg har keloider en rik vaskulatur, en høy mesenchymal celletetthet og et fortykket epidermalt cellelag. "Hypertrofe arr" er utstrakte arr hvori det tette fibrøse vevet ikke strekker seg ut over grensene til det opprinnelige sår eller snitt. De har en tendens til å bli bredere enn nødvendig for normal sårheling skal skje. Histologisk har hypertrofiske arr mer organiserte kollagenfibre enn keloider, og dårlig med mukoid matriks. Hypertrofe lesjoner er kjennetegnet av tilfeldig fordelte vevsbunter som består av uniaksialt orientert ekstracellulær matriks og celler;
- behandling av gynekomasti. Gynekomasti er en vanlig klinisk tilstand som ofte presenteres etter en underliggende lidelse, og representerer benign og noen ganger smertefull proliferasjon av brystvev hos unge gutter og voksne menn;
- forhindring og/eller behandling av brystkreft, særlig ikke-invasiv brystkreft;
- behandling av mastalgia. Mastalgia, også kalt "mastodyni" eller brystmerter utgjør det mest vanlige brystproblemet for hvilke kvinner konsulterer allmennleger. Dets alvorlighet varierer, men mastalgi kan være forlenget og så intens og det interfererer med normale daglige aktiviteter, og til og med invalidisere påvirkede individer. Mastalgi kan klassifiseres i henhold til tre kilder for smerte: (1) syklisk brystsmerte, (2) ikke-syklisk brystsmerte og (3) ekstrabrustsmerte. Syklisk mastalgi resulterer fra fysiologisk brystforstørrelse forårsaket av østrogenavhengige vaskulære forandringer, under den luteale fasen i menstruasjonssyklus, og påvirker et flertall av pre-menopausale kvinner. Syklisk mastalgi skjer også hos post-menopausale kvinner på østrogenstatningsterapi, med en doseavhengig virkning. "Ikke-syklisk mastalgi" refererer seg som navnet antyder, til smerte i brystet som ikke er relatert til menstruasjonssyklus. Et antall tilstander som gir opphav til ikke-syklisk mastalgi inkluderer sklerotiserende adenose, Tietzs syndrom og sjelden brystkreft. Avslutningsvis inkluderer ekstra brystmastalgi brystsmerte som blir projisert til brystet fra andre kilder, som skjer

f.eks. når en pasient føler smerte fra muskler eller ribbene som ligger under brystene.

De foreliggende farmasøytiske sammensetninger og geler kan også anvendes i ”kombinasjonsterapi” med et ytterligere aktivt middel.

- 5 I en annen side angår oppfinnelsen også anvendelse av gel eller oppløsningen i henhold til oppfinnelsen til fremstilling av et medisinsk produkt for transdermal applikasjon til behandling av minst én av de ovenfor nevnte indikasjoner.
I en annen side angår den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte til behandling.
- 10 I én utforming omfatter nevnte metode trinnet å administrere 4-OHT topisk, til et individ med behov derav.
I henhold til én side blir den farmasøytiske sammensetningen eller gelen i henhold til foreliggende oppfinnelse applisert på ett bryst, eller begge, eller på arret, avhengig av indikasjonen.
- 15 4-OHT-dosen kan justeres av en person med kunnskap på området. Når den appliseres på brysthud kan det være 0,50-3,0 mg/dag/bryst, fortrinnsvis 0,60-2,5 mg/dag/bryst, mer fortrinnsvis 0,75-2,3 mg/dag/bryst, enda mer fortrinnsvis 1,0-2,0 mg/dag/bryst.
Ideelt er enhetsdosen av sammensetningen (gel) fra ca. 0,5 til ca. 3,5 gram, noe som
- 20 representerer det tilnærmede området av farmakokinetisk linearitet med gelene i henhold til oppfinnelsen. Det ble funnet at over 3,5 gram ved pasientettergivelsen i tillegg til farmakokinetisk variabilitet begrensende. Videre, med mindre enn ca. 0,5 gram var farmakokinetikken ikke lineær. Mer fortrinnsvis er enhetsdosen for gel mer enn ca. 0,75 gram eller til og med mer enn 1 gram.
- 25 I tilfelle av et arr kan doseringen være 0,25-3,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, fortrinnsvis 0,5-2,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, mer fortrinnsvis 1,0-2,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.
De farmasøytiske sammensetningene og fremgangsmåtene i henhold til oppfinnelsen er særlig nyttig for pasienter, særlig kvinner, i den utstrekning at de tillater en lett og reproducerbar tilpasning, særlig når høyere doser er i betraktning.
- 30 Ved høyere doser skal det forstås herved doser på 1 mg 4-OHT eller mer, fortrinnsvis doser på 2 mg 4-OHT eller mer.
For slike høyere doser av 4-OHT, er den virkelige mengden av gel levert til pasienten mer egnet, uansett hudoverflatearealet brukt for applikasjon (f.eks. bryststørrelse). Med andre ord i meget stor utstrekning vil ikke pasienttilpasning
- 35 avhenge av hudarealet brukt for applikasjon (f.eks. størrelsen av brystet eller arret). I kontrast med andre mindre konsentrerte formuleringer ville dosen som virkelig leveres til pasienten avhengig av hudarealet anvendt for applikasjonen, og således ødelegge korrekt tilpasning.

I en annen side tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte til å fremstille nevnte farmasøytiske sammensetning eller gel i henhold til oppfinnelsen.

I én side omfatter nevnte prosess trinnet å fremstille en blanding som inneholder minst én C2-C6-alkohol, og minst én penetrasjonsforsterker.

- 5 I en annen side omfatter nevnte prosess trinnet å tilsette 4-OHT i den ønskede mengde og blanding.

I en annen side omfatter nevnte prosess trinnet å tilsette minst ett geleringsmiddel og blanding.

- 10 I en annen side omfatter nevnte prosess trinnet å tilsette minst én vandig bærer og blanding.

I en annen side omfatter nevnte prosess trinnet:

- fremstilling av en blanding som inneholder minst én C2-C6-alkohol, og minst én penetrasjonsforsterker;
- tilsetting av 4-OHT i den ønskede mengde, og blanding;
- 15 - å tilsette minst ett geleringsmiddel, og igjen blanding; og
- tilsetting av minst én vandig bærer og igjen blanding.

Personen med kunnskap på området er kjent med slike trinn og tilsvarende teknikker, og ville derfor vite hvordan man skal gå frem for å utføre nevnte prosess.

- 20 Fordelene ved oppfinnelsen vil være klart fra de følgende eksempler, som er gitt nedenfor bare som illustrasjoner, og som ikke er begrensende.

Praktisering av foreliggende oppfinnelse vil anvende, med mindre noe annet er angitt, konvensjonelle teknikker i farmakologi og farmasøytisk medisin, noe som er innenfor kunnskapen på området.

Eksempler

- 25 Sammensetningen inneholdende 57 mg eller 114 mg 4-OHT er ikke inkludert i omfanget av kravene.

Eksempel 1: Fremstilling av farmasøytiske sammensetninger (geler)

Forskjellige farmasøytiske sammensetninger ble fremstilt:

Ingrediens	Mengde pr. 100 g gel		
	57 mg 4-OHT gel: 0,057 % av 4-OHT	114 mg 4-OHT gel: 0,114 % av 4-OHT	228 mg 4-OHT gel: 0,228 % av 4-OHT
4-hydroksytamoksifen	0,057 g	0,114 g	0,228 g
Absolutt etanol, EP-USP	66,5 g	66,5 g	66,5 g
Isopropylmyristat, EP-USP	1 g	1 g	1 g

Hydroksypropyl-cellulose, EP-USP	1,5 g	1,5 g	1,5 g
Fosfatbuffer (pH 7, fortynnet 1:4)	q.s. 100 g	q.s. 100 g	q.s. 100 g

EP: Europeisk pharmacopoeia; USP: US pharmacopoeia

4-OHT-inneholdende sammensetninger blir fremstilt i henhold til en flertallstrinn blande-prosess.

- 5 Generelt blir penetrasjonsforsterkeren (her isopropylmyristat) og alkoholen (her etanol) blandet; 4-OHT i den ønskede mengde blir deretter tilsatt blandingen som deretter blir kombinert med hydroksypropylcellulose (Klucel HF). Ved avslutning av prosessen blir preparatet blandet med den vandige bærer (her en bufret vandig oppløsning). Det endelige produkt ble overført med turbin til
- 10 beholderen/lukkesystemet. Siden medikamentproduktet er lyssensitivt involverer prosessen trinn hvor legemidlet blir utført under inaktint lys.
- Fremstilling av en vandig fosfatbuffer, pH 7: For en 100 g porsjon av vandig buffer med pH 7, blir 0,85 g KH_2PO_4 og 3,46 g Na_2HPO_4 veid opp og fortynnet med 1000 g rensset vann. Oppløsningen blir blandet i en bærbar blander i minst 10 min.
 - 15 - Den primære blandetanken blir kontrollert for å sikre at korrekte renseprosedyrer er blitt utført.
 - Alkoholen blir tilsatt blandetanken under et vakuum på 800 mbar uten blanding.
 - Tanken blir oppfylt med isopropylmyristat. Eksipientcontaineren blir rensset med alkohol.
 - 20 - De inaktiniske lampene blir skrudd på og lysene blir slukket.
 - 4-OHT blir fylt opp i blandetanken og beholderen blir rensset med alkohol.
 - Oppløsningen blir blandet i 20 min. ved 2000 rpm for turbinen og 40 rpm for skraperen.
 - 25 - Blandetanken blir fylt opp med hydroksypropylcellulose (Klucel HF) under 800 mbar vakuum, med turbin på 2000 rpm. Turbinen blir stoppet ved avslutning av operasjonen.
 - Materialet blir blandet i 20 min. ved å bruke den alternerte modus:
 - o Turbin på 2000 rpm under 20 sek. og 600 rpm i 20 sek.
 - 30 o Skraper: 40 rpm/min.
 - Turbinen blir stoppet ved avslutning av operasjonen.
 - Fosfatbufferen blir overført til blandetanken under 800 mbar vakuum og med skraperen ved 40 rpm.
 - Produktet blir blandet i 20 min. ved å bruke alternerte måter:
 - 35 o Turbin: 2000 rpm i 20 sek. og 600 rpm. i 20 sek.
 - o Skraper: 40 rpm/min.
 - Turbinen blir stoppet ved avslutning av operasjonen.

- Blandetanken blir plassert gradvis inntil 100 mbar vakuum:
 - o første trinn: 250 mbar
 - o annet trinn: 150 mbar
 - o tredje trinn 100 mbar.
- 5 - Opprettholdelse av vakuumet ved 100 mbar i 2 min. med skraper ved 40 rpm.
- Produktet ble blandet i 10 min. med skraperen på 40 rpm. Skraperen blir stoppet ved avslutning av operasjonen.
- Gelen ble overført i en rustfri ståltank med et lokk via ekstraksjonsturbin
- 10 for å unngå innføring av ytterligere luft.
- Prøvetaking blir gjort mens overføringen utføres.

Således oppnådde gelene er stabile, fargeløse og gjennomsiktig til lett opalescerende.

Eksempel 2: In vitro absorpsjonsundersøkelser

15 Materialer og metoder

4-OHT-geler

Radiomerket 4-OHT (^3H) ble brukt til fremstilling av farmasøytiske sammensetninger som beskrevet ovenfor.

- 20 Sammensetninger (geler) med 4-OHT-konsentrasjoner på 0,057 %, 0,114 % og 0,228 % ble fremstilt.

In vitro hudabsorpsjon:

Prinsipp

- 25 In vitro transdermal absorpsjon blir kvantitativt undersøkt på humane ventrale dermatomedbiopsier plassert i en statisk diffusjonscelle (Franz-celle) som tillater å bringe huden i kontakt med en overlevelsesvæske reseptorfluid) hvori absorpsjon gjennom huden skal doseres.

Celle

En hudbiopsi blir holdt horisontalt mellom to deler av cellen, for således å avgrense to avdelinger:

- 30 - én epidermal avdeling omfattes av en glassylinder som har et presist definert areal på $1,77 \text{ cm}^2$, plassert på øvre side av huden;
- den andre hudavdelingen, applisert på den nedre overflate av tegumentet, omfatter et reservoar med fiksert volum som bærer en lateral oppsamlingsport.

De to elementene blir montert med en klemme.

- 35 Den lavere avdeling (hud) blir fylt med en mottakervæske som utgjøres av en natriumkloridoppløsning på 9 g/l supplementert med bovint serumalbumin med 15 g/l.

På hvert tidspunkt blir overlevelsesvæsken fullstendig tatt ut gjennom den laterale oppsamlingsporten og blir erstattet med fersk væske.

Den lavere del av cellen er termostatregulert på 37°C. Homogenitet av temperaturen og innhold i reseptorvæsken blir opprettholdt ved omrøring (magnetisk omrører).

- 5 Den øvre del (epidermal avdeling) er åpen mot det ytre miljø, for således å eksponere den epidermale overflate til luften i laboratoriet.

Fremstilling av human ventral dermatomed huddermale biopsier:

- 10 Dette er prøver fra human ventral hud fra plastisk kirurgi fra hvite donorer. Huden blir holdt ved -20°C før anvendelse. Tilklebet subdermalt fett blir fjernet med en skalpell, og huden blir brakt til en tykkelse på ca. 0,5 mm med en dermatom. For hver testet formulering og hvert volum, ble 1 Franz-celler satt opp og tre forskjellige donorhudprøver ble likt fordelt mellom de tolv cellene.

Generell protokoll

- 15 Franz-celler blir vanligvis installert dagen før opplasting av formuleringen som skal undersøkes. Den epidermale avdeling blir brakt i kontakt med atmosfæren i laboratoriet, den dermale avdeling blir termostatstyrt til 37°C og huden blir brakt i kontakt med albuminert fysiologisk serum i ca. 17 timer.

- 20 Den ønskede mengde av gel (5 µl, 10 µl eller 20 µl) blir applisert med en mikropipette på hele overflaten av epidermis som er avgrenset av glassylinderen. Prøvetaking fra væsken som er inneholdt i den dermale avdelingen blir utført via den laterale oppsamlingsporen på tidspunktet 24 timer.

Radioaktivitetsmålinger

Deteksjon blir utført ved væskescintillasjon ved å bruke en partikkelteller av type Packard-tricarb 2900 TR.

- 25 Fremstilling av radioaktive prøver:

Mottakervæsken som er tatt fra den nedre avdeling i diffusjonscellen blir direkte inkorporert i 15 ml væskescintillasjonscocktail (Picofluor 40R, Packard) og målt ved radioaktivitetsmåling.

Radioaktivitetsmålinger:

- 30 Målhastigheten blir korrigert med hensyn på "quenching" ved fremgangsmåten for ytre kalibrering, for å oppnå disintegrasjoner pr. min. (dpm) som viser den virkelige aktiviteten til hver prøve. Bakgrunnen blir trukket fra for hver prøve i cpm. For hver scintillasjonsvæske blir det etablert en spesifikk "quenche" kurve. Resultatene blir uttrykt i vekt eller prosentandel av stoff funnet i prøvene med hensyn på den
- 35 administrerte mengde, bestemt fra målhastigheten til egnede fortynnede kalibreringer.

Protokoll

For en gitt konsentrasjon av 4-OHT i sammensetningen og et gitt volum av

sammensetningen anvendt på huden, er gjennomsnittelige resultater gitt, som tilsvarer 11-12 eksperimentelle bestemmelser og er assosiert til standard avvik (Sd).

Resultater

In vitro 4-OHT-penetrasjon i Franz-celler

- 5 Gjennomsnittelige verdier +/- Sd av 4-OHT-mengder i reseptorvæsken ved 24 timer:

Formulering	i % av anvendt dose		Mengde i ng	
	<u>Gjennomsnitt</u>	<u>Sd</u>	<u>Gjennomsnitt</u>	<u>Sd</u>
57 mg/5 µl	0,146	0,068	3,154	1,442
57 mg/10 µl	0,352	0,224	15,900	10,170
57 mg/20 µl	0,788	0,371	74,312	35,012
114 mg/5 µl	0,249	0,244	10,491	10,802
114 mg/10 µl	0,382	0,255	34,105	23,587
114 mg/20 µl	0,995	0,762	185,592	144,420
228 mg/5 µl	0,258	0,170	20,300	13,908
228 mg/10 µl	0,313	0,180	56,048	33,006
228 mg/20 µl	0,908	0,603	339,058	224,372

- 10 F.eks. i ovenstående tabell betyr "114 mg/10 µl" applikasjon på en hudoverflate på 1,77 cm² av 10 µl av en gelformulering, hvori nevnte gelformulering inneholder 114 mg av 4-OHT pr. 100 ge gel (0,114 % av 4-OHT).

De ovenstående resultater viser at mengden av absorbert 4-OHT er mye bedre kontrollert med 0,114 % og 0,228 % sammensetninger enn med 0,057 % sammensetningen for samme mengde av 4-OHT applisert:

- 15 For 0,057 % sammensetning prosentandelen av absorpsjon blir uventet øket ca. 5 ganger når applikasjonsvolumet øker fire ganger (fra 5 µl til 20 µl). Dette resulterer i en 23,5 ganger økning i form av absorbert mengde av 4-OHT, skjønt den appliserte mengden av 4-OHT bare ble øket fire ganger (applikasjonsvolumet er blitt øket fra 5-20 µl). Med andre ord, ved å øke den appliserte mengde av 4-OHT fire ganger blir den aktuelle absorberte mengde multiplisert med en faktor 23,5.

Som en konklusjon, med 0,057 % sammensetning, er det en stor variabilitet i mengden av absorbert 4-OHT og absorpsjonen er ikke lineær med det appliserte volum. Denne effekten blir overraskende redusert med 0,114 % og 0,228 % sammensetninger. F.eks. med 0,228 % sammensetningen resulterer økning av fire
 5 ganger i applikasjonsvolumet (fra 5 μ l til 20 μ l) i en mer beskjeden økning i 4-OHT-absorpsjonsprosentandelen (ca. 3 ganger) og økningen i mengden av absorbert 4-OHT er bare 16,6 ganger.

Dette trekk er spesielt fordelaktig når sammensetningen i henhold til oppfinnelsen skal appliseres på brystet:

10 Det ovenfor beskrevne eksperiment viser at mengden av absorbert 4-OHT varierer i en mindre grad som funksjon av volumet med 0,114 % og 0,228 % sammensetninger, sammenlignet med 0,057 % sammensetning.

De ovenstående eksperimenter ble alle utført på samme hudoverflate (1,77 cm²). Følgelig reflekterer denne protokollen (variasjon av volum av gel applisert på
 15 samme overflateareal) hva som vil hende når den samme mengde av gel appliseres på varierende hudoverflatearealer. Dette er nøyaktig saken når sammensetningene skal anvendes på brysthud.

Fordelaktig tillater sammensetningen i henhold til oppfinnelsen en forbedret tilpasning av pasienten: for den samme terapeutiske dose som skal anvendes (høyere
 20 doser), med 0,228 % og 0,114 % sammensetninger, er mengden av sammensetning/gel som skal anvendes redusert, og krever således en daglig applikasjon istedenfor bidaglig. Som kunne forventes kan det ses at å anvende den samme mengde av 4-OHT (enten ved å anvende 10 μ l av 0,114 % formuleringen eller å anvende 5 μ l av 0,228 % formuleringen), resulterer i en lignende mengde av
 25 absorbert 4-OHT (34 ± 24 versus 20 ± 14 ; $p > 0,05$, Mann Whitney). I lys av den ikke-lineære økende absorpsjonen med høyere volum av 0,057 % formuleringen som diskutert ovenfor resulterer imidlertid anvendelse av samme mengde 4-OHT ved å bruke 20 μ l av 0,057 % formuleringen eller å bruke 10 μ l av 0,114 % formuleringen i signifikant forskjellige mengder av absorbert 4-OHT (74 ± 35
 30 versus 34 ± 24 ; $p = 0,004$, Mann Whitney); på samme måte ved å anvende samme mengde av 4-OHT ved å bruke 20 μ l av 0,057 % formuleringen eller å bruke 5 μ l av 0,228 % formuleringen resulterer i signifikant forskjellige mengder av absorbert 4-OHT (74 ± 35 versus 20 ± 14 ; $p = 0,001$, Mann Whitney). Således kan det ses at pasienter med mindre bryster som skal anvende 0,057 % formuleringen under et
 35 tykt lag (tilsvarende 20 μ l pr. 1,77 cm² Franz-celle), blir overeksponert sammenlignet med pasienter som anvender den samme formuleringen i den samme mengde/volum på et større hudoverflateareal. Pasienter med mindre bryster ville derfor ha fordel av formuleringene i henhold til foreliggende oppfinnelse, idet sammensetningene i henhold til foreliggende oppfinnelse tilveiebringer bedre
 40 tilpasning.

Eksempel 2: In vivo absorpsjonsundersøkelser

Protokoll

Disse foreliggende undersøkelsene er åpen ende undersøkelser med forskjellige dosenivåer av 4-OHT hos 32 friske kvinner med regelmessig menstruasjonssyklus.

- 5 Kvinnene ble randomisert til én av to doser (daglig dose på 1 mg 4-OHT for gruppene A og B, 2 mg 4-OHT for gruppene C eller 4 mg 4-OHT for gruppe D), som de appliserer til brystene sine hver morgen i 21 påfølgende dager.

- 10 4-OHT er formulert som en 0,228 % vekt/vekt hydroalkoholisk gel (daglige doser på 4-OHT undersøkt: 1 mg (gruppe B) eller 4 mg (gruppe D)) eller som en 0,057 % vekt/vekt hydroalkoholisk gel (daglige doser av 4-OHT undersøkt: 1 mg (gruppe A) eller 2 mg (gruppe C)), som beskrevet i eksempel 1.

- 15 Tiden for maksimal plasmakonsentrasjon (t_{maks}), den maksimale plasmakonsentrasjon (C_{maks}), arealet under plasmakonsentrasjon versus tidskurven inntil 24 timer og inntil den sist målte plasmakonsentrasjon (AUC_{0-24} og AUC_{tlast}) og ekstrapolert til uendelig ($AUC_{0-\infty}$) blir vurdert på dagen for siste dosering (dag 21).

Resultater

Etter flertallsdosering av hver av 1 mg, 2 mg og 4 mg doser av 4-OHT blir stabil tilstand nådd mellom dag 14 og dag 20.

- 20 Den maksimale konsentrasjon etter den siste dose blir nådd på gjennomsnittelig 12,8, 6,0, 11,8 og 3,5 timer etter dosering henholdsvis for 1 mg (0,057 % gel), 1 mg (0,228 % gel), 2 mg (0,057 % gel) og 4 mg (0,228 % gel) doseringsgrupper. Individuelle t_{maks} -verdier er imidlertid meget variable og rangert fra 0-24 timer. Den høye variabiliteten i t_{maks} reflekterer flatheten av konsentrasjonstidsprofilene (med ingen klar toppkonsentrasjon).
- 25

C_{maks} (i pg/ml) og AUC_{0-24} (i pg*t/ml) er tilveiebrakt i tabellene nedenfor.

Gruppe	A	B	C	D
	1 mg 4-OHT gel 0,057 % = 1,76 g gel	1 mg 4-OHT gel 0,228 % = 0,44 g gel	2 mg 4-OHT gel 0,057 % = 3,5 g gel	4 mg 4-OHT gel 0,228 % = 1,76 g gel
C_{maks}	35 ± 22	20 ± 9	52 ± 32	149 ± 99
AUC_{0-24}	619 ± 466	383 ± 177	998 ± 653	2810 ± 1850

Gel 0,057 % = gel som inneholder 0,057 % 4-OHT

Gel 0,228 % = gel som inneholder 0,228 % 4-OHT

De følgende kommentarer kan gjøres med disse resultater:

- 30 - Absorpsjon av 4-OHT (som representert ved AUC) er doseproporsjonal mellom 2 mg dosen og 4 mg dosen, hvor det tas med i beregningen variabiliteten (se

resultatene for gruppe C versus gruppe D); siden det ikke er mulig å applisere en daglig dose på 4 mg med en applikasjon/dag av 0,057 % gel på grunn av en meget stor mengde gel (7 g på begge bryster), tilveiebringer 0,228 % gelen fordelaktig en riktig mengde av gel og en absorpsjon (2810 pg*t/ml, gruppe D) som er lik den

5 teoretiske absorpsjonen på mindre konsentrerte gel (2*998 pg*t/ml, to ganger absorpsjonen for gruppe C); dette er i overenstemmelse med in vitro resultatene ovenfor, og viser at for en adekvat mengde av gel (10 og 5 µl) kan liknende 4-OHT-absorpsjoner oppnås mellom geler (absorpsjon er proporsjonal med dosen);

- Skjønt doseproporsjonaliteten ble observert ovenfor var det uventet ingen

10 linearitet mellom 1 mg og 4 mg 4-OHT-dosene fr 0,228 % gelen (2810 pg*t/ml delt på 4 ≠ 383 pg*t/ml; se resultatene for gruppe B versus de for gruppe D: skjønt dosen for gruppe D er fire ganger den til gruppe B er absorpsjonen for gruppe D *ikke* fire ganger den til gruppe B); dette er i overenstemmelse med in vitro data som viser innflytelsen av gelmengden på absorpsjon, og demonstrerer at vidtgående

15 mengder av gel influerer på absorpsjonen på en ikke-lineær måte; imidlertid, i den foreliggende saken er mengden av gel applisert på brystene ikke vidtgående; således tilveiebringer disse in vivo dataene overraskende resultater idet det angår meget små mengder av gel (0,44 g);

- En konsekvens av de overnevnte resultatene er at absorpsjonen ikke er

20 sammenlignbar for de samme terapeutiske dosene på 1 mg for de to delene (0,057 % og 0,228 %) anvendt på et avgrenset område (brystet); dette betyr at en 4 ganger økning av mengden av gel/cm² influerer signifikant på absorpsjonen; dette var overraskende og totalt uventet idet motstridende resultater er blitt observert med en meget lik gel som inneholder testosteron istedenfor 4-OHT: anvendelse av en gitt

25 dose av denne testosterongelen på ett sted i motsetning til fire steder som resulterte i en variasjon av mengden av gel/cm² på fire ganger, påvirket ikke signifikant testosterabsorpsjonen (Wang C & al., "Pharmacokinetics of Transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of a gel at one site versus four sites: a general clinical research center study". The journal of Clinical

30 Endocrinology & Metabolism, 2000, bind 85, nr. 4, s. 964-969).

PATENTKRAV

1. Farmasøytisk sammensetning,
karakterisert ved at den omfatter
 - 0,205-0,950 % 4-hydroksytamoksifen,
 - 5 - 50-75 % av minst én C2-C6-alkohol,
 - 0,1-5,0 % av minst ett geleringsmiddel,
 - 0,1-5,0 % av minst én penetrasjonsforsterker,
 - 20-50 % av en vandig bærer,
 hvori prosentandelene (%) er vekt til vekt av sammensetningen.
- 10 2. Farmasøytisk sammensetning som angitt i krav 1,
karakterisert ved at den omfatter
 - 0,220-0,350 %, fortrinnsvis ca. 0,228 % av 4-hydroksytamoksifen,
 - 60-75 % etanol,
 - 0,5-1,5 % hydroksypropylcellulose,
 - 15 - 0,4-2,0 % myristatisopropyl,
 - 20-40 % fosfatbuffer,
 hvori prosentandelene (%) er vekt til vekt av sammensetningen.
- 20 3. Farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av kravene 1-2,
karakterisert ved at C2-C6-alkoholen som består av etanol, propan-1-ol
og propan-2-ol og blandinger derav.
4. Farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av kravene 1-3,
karakterisert ved at nevnte geleringsmiddel er valgt fra gruppen som
består av akrylsyrebaserte polymerer, cellulosa og blandinger derav.
- 25 5. Farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av kravene 1-4,
karakterisert ved at nevnte geleringsmiddel omfatter minst ett
geleringsmiddel valgt fra gruppen som består av karboksymetylcelluloser,
hydroksypropylcelluloser, hydroksyetylcelluloser, etylcelluloser,
hydroksymetylcelluloser, hydroksypropylmetylcelluloser og blandinger derav.
- 30 6. Farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av kravene 1-5,
karakterisert ved at den omfatter isopropylmyristat.
7. Farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av kravene 1-6,
karakterisert ved at nevnte vandige bærer omfatter minst én base,
fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av trietanolamin, natriumhydroksid,
ammoniumhydroksid, kaliumhydroksid, arginin, aminometylpropanol, trometamin
35 og blandinger derav.
8. Farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av kravene 1-7,
karakterisert ved at nevnte vandige bærer omfatter minst én buffer,

fortrinnsvis valgt fra gruppen som består av citrat, trismaleat, fosfatbufre og blandinger derav.

9. Farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av kravene 1-8, karakterisert ved at den har en pH på 7,5-10,0.
- 5 10. Gel som er nyttig for transdermal eller transkutan levering, karakterisert ved at den omfatter en farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av kravene 1-9.
- 10 11. Dosepakke, karakterisert ved at det er en enhetsdosepakke eller flertallsdosepakke som inneholder en farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av kravene 1-9 eller en gel som angitt i krav 10.
12. Dispenser, karakterisert ved at den har håndpumpe og inneholder en farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av kravene 1-9 eller en gel som angitt i krav 10.
- 15 13. Fremgangsmåte til å fremstille en farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av kravene 1-9 eller en gel som angitt i krav 10, karakterisert ved at den omfatter trinnene:
 - fremstilling av en blanding som inneholder minst én C2-C6-alkohol, og minst én penetrasjonsforsterker;
 - 20 - tilsetting av 4-hydroksytamoksifen i den ønskede mengde, og blanding;
 - tilsetting av minst ett geleringsmiddel og blanding igjen;
 - tilsetting av minst én vandig bærer og blanding igjen.
- 25 14. Farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av kravene 1-9 eller gel som angitt i krav 10, til anvendelse for å behandle og/eller forhindre benigne brystsykdommer, arr og keloider, gynekomasti, brystkreft, mastalgi og tilstander involvert i tett brystvev.