



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 111**

51 Int. Cl.:
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 5/32 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05716433 .7**
86 Fecha de presentación : **10.03.2005**
87 Número de publicación de la solicitud: **1748770**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2007**

54 Título: **Tratamiento y prevención de enfermedades benignas de mamas con 4-hidroxitamoxifeno.**

30 Prioridad: **22.03.2004 EP 04290761**
22.03.2004 US 805528

73 Titular/es:
LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL
3, rue du Bourg l'Abbe
75003 Paris, FR

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

72 Inventor/es: **Le Nestour, Elisabeth**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 306 111 T3

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

Tratamiento y prevención de enfermedades benignas de mamas con 4-hidroxitamoxifeno.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento y prevención de enfermedades benignas de mama con 4-hidroxitamoxifeno (4-OHT), según las reivindicaciones.

10 Enfermedad benigna de mama se refiere a una constelación de aberraciones no malignas comunes en el tejido mamario. Entre estas aberraciones se incluyen numerosas lesiones que tienen características histológicas bien definidas, y se pueden clasificar como proliferativas o no proliferativas. Entre los ejemplos destacados se incluyen adenosis, quistes, ectasia de conducto mamario, fibroadenoma, enfermedad fibroquística, fibrosis, hiperplasia y metaplasia. Debido a que las enfermedades benignas de mama están relacionadas con estrógeno, la población afectada son principalmente
15 mujeres adultas premenopáusicas. En esta población, las enfermedades benignas de mama pueden interferir con la fertilidad y el uso de anticonceptivos, y las opciones actuales de tratamiento pueden afectar de manera adversa a la calidad de vida de la paciente.

Aunque las enfermedades benignas de mama raramente plantean una amenaza inmediata a la salud de la paciente, frecuentemente provocan una ansiedad emocional persistente y dolor físico. En particular, las lesiones benignas se deben evaluar histológicamente para diferenciarlas del cáncer de mama. Dichas evaluaciones son caras, largas, frecuentemente invasivas (por ejemplo, aspiraciones repetitivas con aguja, biopsias y lavados de los conductos) y dolorosas, y someten a la paciente a elevado estrés emocional.

20 De manera adicional, numerosos estudios han demostrado que las mujeres con un historial de enfermedades benignas de mama tienen un mayor riesgo de cáncer de mama (Dupont, 1985; Fitzgibbons, 1998; Carter 1988; y Krieger, 1992). El nivel de riesgo varía por el tipo de lesión benigna. Por ejemplo, el fibroadenoma aumenta el riesgo de cáncer de mama invasivo en 2,2 veces, la adenosis aumenta el riesgo en 3,7 veces, la atipia del conducto mamario aumenta el riesgo en 3,9 veces y la hiperplasia atípica aumenta el riesgo en 5,3 veces (Dupont, 1985; Bodian, 1993; Dupont, 1994). El riesgo para desarrollar cáncer de mama aumenta de manera adicional cuando la presencia de una enfermedad benigna de mama se combina con una historial familiar de cáncer de mama. Por ejemplo, la atipia combinada con un historial familiar de cáncer de mama aumenta el riesgo de una paciente de desarrollar el cáncer en 11 veces (Dupont, 1985).

35 La administración del fármaco tamoxifeno para el cáncer de mama reduce de manera significativa el riesgo de que una paciente desarrolle una enfermedad benigna de mama (Tan-Chiu, 2003). En este aspecto, el tamoxifeno funciona mediante unión competitiva a los receptores de estrógeno, bloqueando de este modo los efectos del estrógeno en las células mamarias. En general, el tamoxifeno reduce el riesgo de desarrollar enfermedades benignas de mama en un 28%, pero la reducción varía según el tipo de enfermedad. Un estudio reciente describió descensos estadísticamente significativos del 41% para la adenosis, 34% para los quistes, 28% para la ectasia de conductos mamarios, 33% para la enfermedad de fibroquística, 40% para la hiperplasia y un 49% para la metaplasia. Para las mujeres menores de 50 años, la administración de tamoxifeno redujo en un 41% la necesidad de biopsias mamarias. Las implicaciones psicológicas y económicas de dichas reducciones son enormes.

45 A pesar de estas ventajas, el tamoxifeno tiene inconvenientes significativos. Su acción impacta potencialmente en cada célula portadora de estrógeno en el organismo, y, tanto como agonista como antagonista, el tamoxifeno provoca un amplio rango de efectos sistémicos. Estos efectos aumentan el riesgo de cáncer de endometrio y sarcoma, hiperplasia de endometrio y pólipos, quistes ováricos, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, cambios en los niveles de enzimas en el hígado y esteatosis hepática, hiperlipidemia y toxicidades oculares, incluyendo cataratas (Shushan, 1996; Nishino, 2003; Hoxumi, 1988). La administración de tamoxifeno oral impide el embarazo, incluso dos meses después de detener el tratamiento, e impide el uso de anticonceptivos hormonales. De manera adicional, las pacientes tratadas con tamoxifeno oral presentan golpes de calor, descarga vaginal, depresión, amenorrea y náuseas (Ibis, 2002; Fentiman, 1986, 1988, 1989).

55 Por lo tanto, existe una gran necesidad de métodos para tratar y prevenir enfermedades benignas de mama sin provocar efectos secundarios sistémicos significativamente adversos, de manera particular en la población premenopáusica.

Descripción resumida de la invención

60 La presente invención se refiere al uso de 4-hidroxitamoxifeno para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades benignas de mama. Esta estrategia de tratamiento según las reivindicaciones se realiza de manera tópica, dando lugar a un menor nivel de fármaco en el plasma que mediante el tamoxifeno oral.

65 La presente invención también se refiere al uso de 4-hidroxitamoxifeno para la preparación de un medicamento para la prevención de enfermedades benignas de mama según las reivindicaciones. Como con la estrategia del tratamiento, la estrategia profiláctica también se realiza de manera tópica.

Para los objetivos de la profilaxis o el tratamiento, el 4-hidroxitamoxifeno se puede administrar mediante cualquier medio que lo libere a las células portadoras de receptores de estrógeno *in vivo*. Tal como se ha indicado, la administración se realiza percutáneamente (de manera tópica), para evitar el efecto de primera aplicación (“first pass”) y el metabolismo hepático relacionado del 4-hidroxitamoxifeno. Para la administración percutánea, el 4-hidroxitamoxifeno se puede aplicar a cualquier superficie de la piel. La aplicación a las mamas es ventajosa ya que el 4-hidroxitamoxifeno tiende a concentrarse en tejidos subcutáneos locales con receptores de estrógeno cuando se administra percutáneamente.

Para llevar a cabo la invención son adecuadas un amplio rango de formulaciones tópicas, incluyendo concretamente soluciones hidroalcohólicas y geles hidroalcohólicos. La concentración de 4-hidroxitamoxifeno en estas formulaciones puede variar, pero una dosis debería dar lugar a concentraciones locales en tejido de 4-hidroxitamoxifeno que se opongan de manera eficaz a los efectos estrogénicos inducidos.

15 Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa el metabolismo del tamoxifeno.

La figura 2 representa las concentraciones en plasma de 4-hidroxitamoxifeno en mujeres sanas después de la administración cutánea.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

Un aspecto importante de la presente invención es el descubrimiento sorprendente de que el 4-hidroxitamoxifeno, cuando se administra percutáneamente, es eficaz tanto para el tratamiento como para la prevención de enfermedades benignas de mama. Además, el 4-hidroxitamoxifeno administrado percutáneamente da lugar a niveles inferiores del fármaco (4-OHT) en plasma que la dosis estándar de tamoxifeno oral y en casi ninguno de los otros metabolitos hallados después de la administración de tamoxifeno oral, que debería traducirse en menos efectos secundarios adversos (Lee, 2003). Por consiguiente, el 4-hidroxitamoxifeno percutáneo es una alternativa al tamoxifeno tanto para el tratamiento como para la prevención en este contexto.

El compuesto 4-hidroxitamoxifeno, o 1-[4-(2-N-dimetilaminoetoxi)fenil]-1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-1-buteno, constituye un metabolito activo del compuesto anti-estrógeno bien caracterizado, tamoxifeno. Debido a la presencia de un doble enlace entre dos átomos de carbono, el 4-hidroxitamoxifeno existe en dos formas estereoisoméricas. Según la bibliografía médica y bioquímica, las formas isoméricas del 4-hidroxitamoxifeno se designan de manera habitual como isómeros *cis* y *trans*. Sin embargo, desde una perspectiva puramente química, esta designación no es estrictamente precisa ya que cada átomo de carbono del doble enlace no contiene un grupo químico idéntico. Por lo tanto, es más apropiado referirse a los isómeros como configuraciones E (la denominada forma *cis*) y Z (la denominada forma *trans*). Tanto los isómeros E como los isómeros Z del 4-hidroxitamoxifeno, solos o combinados, son útiles según la presente invención. Sin embargo, el isómero Z es preferente, ya que es más activo que el isómero E.

El 4-hidroxitamoxifeno actúa como un modulador selectivo de receptores de estrógeno (SERM) que muestra una especificidad de tejido para los tejidos receptores de estrógeno. En el tejido mamario, funciona como un antagonista del estrógeno. Estudios han demostrado que el 4-hidroxitamoxifeno puede regular la actividad transcripcional de los receptores relacionados con el estrógeno, lo cual puede contribuir a su actividad específica de tejido. *In vitro*, el 4-hidroxitamoxifeno muestra más potencia que el tamoxifeno, según se mide mediante la afinidad de unión a receptores de estrógeno, o ER, y una afinidad de unión similar al estradiol para receptores de estrógeno (Robertson y otros, 1982; Kuiper y otros, 1997). El Z-4-hidroxitamoxifeno inhibe 100 veces más el crecimiento en cultivos de células epiteliales de mama humanas normales que el Z-tamoxifeno (Malet y otros, 1988).

Aunque el 4-hidroxitamoxifeno es un metabolito del tamoxifeno, su utilidad para enfermedades benignas de mama no está prevista por experiencias previas con el propio tamoxifeno. El tamoxifeno se metaboliza extensamente en humanos, tal como se muestra en la figura 1. De este modo, su acción *in vivo* es el resultado neto de acciones individuales por el compuesto parental y sus compuestos metabolitos que compiten por la ocupación de los receptores en los tejidos diana. Por ejemplo, véase Jordan, 1982. Cada uno de estos compuestos manifiesta actividades biológicas diferentes e impredecibles en células diferentes, determinadas en parte mediante el efecto individual de cada compuesto sobre la conformación del receptor de estrógeno. Es decir, la unión al receptor de estrógeno de cada compuesto genera una única conformación receptor-ligando que agrupa diferentes cofactores y da lugar a farmacologías diversas para los diferentes compuestos (Wijayaratne y otros, 1999; Giambiagi y otros, 1988).

Se han descrito varios ejemplos de estos efectos diversos. Por ejemplo el tamoxifeno, pero no el 4-hidroxitamoxifeno, es un potente carcinógeno del hígado de rata. (Carthew y otros, 2001; Sauvez y otros, 1999). De manera adicional, el tamoxifeno, pero no el 4-hidroxitamoxifeno inicia, según se indica, la apoptosis en células epiteliales mamarias humanas normales p53(-) (Dietze y otros, 2001). En cambio, el 4-hidroxitamoxifeno muestra un efecto inhibidor significativo en la actividad de la estrona sulfatasa en las líneas de células cancerígenas mamarias, mientras que el tamoxifeno tiene poco o ningún efecto en este aspecto (Chetrite y otros, 1993).

ES 2 306 111 T3

Los procedimientos para la preparación de 4-hidroxitamoxifeno son bien conocidos. La patente de Estados Unidos No. 4.919.937 describe una síntesis, derivada de Robertson y Katzenellenbogen, 1982, que sucede en las etapas:

5 Etapa 1 - Reacción entre 4-(β -dimetilaminoetoxi)- α -etil-desoxibenzoína y bromuro de p-(2-tetrahidropirani-oxi)fenil magnesio;

Etapa 2 - De manera paralela a la etapa 1, la formación de 1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-1-butanona mediante la hidroxilación de 1,2-difenil-1-butanona;

10 Etapa 3 - Reacción entre los productos de las etapas 1 y 2 para formar 1-(4-dimetilaminoetoxifenil)-1-[p-2-tetrahidropirani-oxi]fenil]-2-fenil-1-butanol;

15 Etapa 4 - Deshidratación con metanol/ácido clorhídrico produce 1-[p-(β -dimetilaminoetoxi)fenil]-Z-1-(p-hidroxifenil)-2-fenil-1-butenol = 4-OH-tamoxifeno, una mezcla de isómeros *E* y *Z*;

Etapa 5 - Separación de los isómeros *E* y *Z* mediante cromatografía y cristalización hasta actividad específica constante.

20 Según la presente invención, el 4-hidroxitamoxifeno se puede administrar a una paciente diagnosticada con una enfermedad benigna de mama. Tal como se utiliza en la presente invención, el término "enfermedad benigna de mama" se refiere a una constelación de aberraciones no malignas comunes en el tejido mamario. Las aberraciones pueden ser proliferativas o no proliferativas. De manera preferente, comprenderán un componente relacionado con el estrógeno, ya que se cree que el 4-hidroxitamoxifeno ejerce su efecto principalmente mediante la acción sobre los receptores de estrógeno. Entre los ejemplos de enfermedades benignas de mama tratables mediante los presentes métodos se incluyen adenosis, quistes, ectasia de conducto mamario, fibroadenoma, fibrosis, hiperplasia, metaplasia y otros cambios fibroquísticos. Cada una de estas enfermedades, frecuentemente referidas como "cambios" o "condiciones" debido a su prevalencia, tiene características histológicas y clínicas bien definidas.

30 La "adenosis" se refiere a una enfermedad glandular generalizada de la mama. Habitualmente implica un aumento de los lóbulos mamarios, que contienen más glándulas que lo habitual. En la "adenosis esclerosante" o "adenosis fibrosa", los lóbulos aumentados están distorsionados por tejido fibroso de tipo cicatriz.

35 Los "quistes" son bolsas anormales rellenas de material fluido o semisólido y recubiertas por células epiteliales mamarias, que se desarrollan en las estructuras lobulares. Se inician como un exceso de fluido en el interior de las glándulas mamarias, pero pueden crecer hasta proporciones en que estiran el tejido mamario circundante, causando dolor. Los "fibroquistes" son lesiones quísticas restringidas por, o situadas en, una cantidad visible de tejido conectivo fibroso.

40 La "ectasia de conductos mamarios" se refiere a la dilatación de conductos mamarios por lípidos o restos celulares. La ruptura de los conductos induce a la infiltración por granulocitos y células plasmáticas.

El "fibroadenoma" se refiere a tumores benignos que derivan de epitelio glandular y contienen un estroma visible de fibroblastos proliferantes y tejidos conectivos.

45 La "fibrosis" se refiere simplemente a una prominencia de tejido fibroso en la mama.

50 La "hiperplasia" se refiere a un exceso de crecimiento de células, en la que varias capas de células recubren la membrana basal, sin formación de tumor. La hiperplasia aumenta el volumen del tejido mamario. En la "hiperplasia epitelial", están implicadas las células que recubren los conductos y lóbulos mamarios, dando lugar a los términos "hiperplasia de los conductos" e "hiperplasia lobular". En base a una determinación histológica, la hiperplasia se puede caracterizar como "habitual" o "atípica".

55 La "metaplasia" se refiere a un fenómeno en el que un tejido diferenciado de un tipo se transforma en un tejido diferenciado de otro tipo. La metaplasia resulta frecuentemente de un cambio ambiental y permite que las células soporten mejor el cambio.

60 La presente invención también prevé la administración de 4-hidroxitamoxifeno de manera profiláctica. En particular, la administración profiláctica es útil en pacientes con un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama. Muchos factores de riesgo para el cáncer de mama están bien establecidos. Por ejemplo, el historial familiar de cáncer de mama, el historial personal de cáncer de mama, enfermedades benignas de mama previas e irradiación previa de las mamas colocan a una paciente con un grado elevado de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama. Entre los factores de riesgo genéticos particulares se incluyen las mutaciones BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK-2 y p53. Ciertos factores de riesgo relacionados con el estilo de vida para las mujeres incluyen retraso de los partos hasta una edad posterior a los 30 años, el uso durante mucho tiempo de anticonceptivos orales, y el uso durante mucho tiempo de terapia de sustitución de hormonas. Un profesional médico puede evaluar estos y otros factores de riesgo para determinar si una paciente se beneficiará del uso profiláctico de 4-hidroxitamoxifeno. Al realizar dicha valoración, el profesional puede utilizar el modelo de Gail.

El 4-hidroxitamoxifeno es particularmente útil para prevenir enfermedades benignas de mama en mujeres premenopáusicas. En esta población, un anti-estrógeno debe competir con cantidades elevadas de estrógeno circulante para ocupar los receptores de estrógenos. Debido a que el 4-hidroxitamoxifeno tiene 100 veces más afinidad para los receptores de estrógeno que el tamoxifeno, es más capaz de competir por los receptores a dosis bajas. La capacidad de utilizar una dosis baja tiene una importancia particular en un contexto profiláctico, en el que la exposición de una paciente al fármaco es de larga duración y los efectos secundarios son menos tolerables.

Según la presente invención, el 4-hidroxitamoxifeno se libera mediante “administración percutánea”, una expresión que indica cualquier modo de liberación de un fármaco desde la superficie de la piel de una paciente, a través del estrato córneo, la epidermis y capas de la dermis, y hasta la microcirculación. Esto se realiza de manera habitual mediante difusión bajo una concentración de gradiente. La difusión puede ocurrir mediante la penetración celular (a través de las células), la penetración intercelular (entre las células), la penetración transapendicular (a través de folículos pilosos, sudor, y glándulas sebáceas) o cualquier combinación de los mismos.

La administración percutánea de 4-hidroxitamoxifeno ofrece varias ventajas. En primer lugar, evita el metabolismo hepático que aparece posteriormente a la administración oral (Mauvais-Jarvis y otros, 1986). En segundo lugar, la administración percutánea reduce significativamente la exposición sistémica al fármaco, y los riesgos concomitantes de receptores de estrógeno que se activan de manera no específica en el cuerpo; la razón de ello es que el 4-hidroxitamoxifeno tópico se absorbe principalmente en tejidos locales. En particular, cuando el 4-hidroxitamoxifeno se aplica de manera percutánea en las mamas, se acumulan concentraciones elevadas en el tejido mamario, presumiblemente debido a muchos receptores de estrógenos presentes en el mismo, sin crear una concentración elevada en plasma (Mauvais-Jarvis y otros, *supra*). Según la presente invención, por tanto, el 4-hidroxitamoxifeno se puede aplicar a cualquier superficie de la piel, pero preferiblemente a una o ambas mamas.

Aunque la invención no se limita a ninguna teoría en particular, los efectos secundarios clínicamente significativos de agentes anti-estrógeno aparecen cuando los agentes desplazan al estradiol en tejidos que no son diana. Debido a que el 4-hidroxitamoxifeno y el estradiol tienen afinidades de unión similares por los receptores de estrógeno, una competición entre ellos por la unión al receptor sería aproximadamente igual cuando la concentración de cada compuesto se aproxima entre sí. Si la concentración de 4-hidroxitamoxifeno supera la concentración de estradiol, el primero se unirá de manera preferente a los receptores de estrógeno, y viceversa.

Por consiguiente, se prefieren dosis de 4-hidroxitamoxifeno que dan lugar a concentraciones en plasma inferiores a aproximadamente 80 pg/mL, es decir, la concentración promedio de estradiol en mujeres premenopáusicas normales. Más preferentemente, dosis de 4-hidroxitamoxifeno que darán lugar a concentraciones en plasma inferiores a aproximadamente 50 pg/mL. La dosis diaria a administrar se puede estimar inicialmente en base a los coeficientes de absorción del 4-hidroxitamoxifeno, la concentración en tejido mamario que se desea, y la concentración en plasma que no debería superarse. Naturalmente, la dosis inicial se puede optimizar en cada paciente, dependiendo de las respuestas individuales.

Tal como se ha indicado anteriormente, mediante la liberación de 4-hidroxitamoxifeno en el tejido mamario, se pueden conseguir concentraciones elevadas en el tejido sin aumentar de manera simultánea los niveles en plasma de 4-hidroxitamoxifeno hasta un punto en el que aparece una competición sistémica significativa por los receptores de estradiol. A una dosis percutánea de 1 mg/mama/día, la concentración de 4-hidroxitamoxifeno en el tejido mamario supera las concentraciones de estradiol normales en tejido mamario en un factor de 4. (Barrat y otros, 1990; Pujol y otros, *supra*). Además, el 4-hidroxitamoxifeno aplicado de esta manera alcanza concentraciones en el tejido mamario que son de un orden de magnitud más elevado que las concentraciones en plasma, es decir, 10:1. En cambio, la proporción de 4-hidroxitamoxifeno en el tejido mamario con respecto al plasma después de la administración oral de tamoxifeno es de aproximadamente 5:1.

En una formulación percutánea, dosis del orden de 0,25-2,0 mg/mama/día de 4-hidroxitamoxifeno deberían conseguir el resultado deseado, siendo preferentes dosis de aproximadamente 0,5-1,0 mg/mama/día. En realizaciones particulares, la dosificación es aproximadamente 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5 ó 2,0 mg/mama/día de 4-hidroxitamoxifeno.

La administración percutánea se puede realizar principalmente de dos maneras diferentes: (i) mezclando un compuesto terapéuticamente activo o su sal farmacéuticamente aceptable no tóxica con portadores farmacéuticos adecuados y, de manera opcional, potenciadores de la penetración para formar ungüentos, emulsiones, lociones, soluciones, cremas o geles, en la que una cantidad de dicho preparado se aplica sobre una cierta área de la piel, o (ii) incorporando la sustancia terapéuticamente activa en parches o sistemas de liberación transdérmica según la tecnología conocida.

La eficacia de la administración percutánea del fármaco depende de muchos factores, incluyendo la concentración del fármaco, el área superficial de aplicación, tiempo y duración de la aplicación, radiación previa, hidratación de la piel, temperatura de la piel, propiedades fisicoquímicas del fármaco, y división del fármaco entre la formulación y la piel. Las formulaciones de fármacos destinadas al uso percutáneo sacan provecho de estos factores para conseguir una liberación óptima. Dichas formulaciones comprenden frecuentemente potenciadores de penetración que mejoran la absorción percutánea mediante la reducción de la resistencia del estrato córneo alterando sus propiedades fisicoquímicas de modo reversible, cambiando la hidratación en el estrato córneo actuando como codisolvente, o cambiando la organización de lípidos y proteínas en los espacios intercelulares. Entre dichos potenciadores de absorción percutánea se incluyen tensoactivos, DMSO, alcohol, acetona, propilenglicol, polietilenglicol, ácidos grasos o alcoholes grasos y

5 sus derivados, hidroxiácidos, pirrolidonas, urea, aceites esenciales y mezclas de los mismos. Además de potenciadores químicos, los métodos físicos pueden aumentar la absorción percutánea. Por ejemplo, los vendajes oclusivos inducen a la hidratación de la piel. Otros métodos físicos incluyen la iontoforesis y la sonoforesis, que utilizan campos eléctricos y ultrasonido de alta frecuencia, respectivamente, para aumentar la absorción de fármacos que se absorben escasamente debido a su tamaño y características iónicas.

10 Los muchos factores y métodos relativos a la administración percutánea del fármaco se revisan en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, Alfonso R. Gennaro (Lippincott Williams y Wilkins, 2000), en las páginas 836-58, y en PERCUTANEOUS ABSORPTION: DRUGS COSMETICS MECHANISMS METHODOLOGY, Bronaugh y Maibach (Marcel Dekker, 1999). Tal como ponen de manifiesto estas publicaciones, los técnicos del sector farmacéutico pueden manipular los diversos factores y métodos para conseguir una administración percutánea eficaz.

15 El 4-hidroxitamoxifeno es una molécula grande y muy lipofílica; por tanto, sin la ayuda de potenciadores de la penetración apenas penetra en la piel. Por consiguiente, las formulaciones de 4-hidroxitamoxifeno utilizadas en la presente invención comprenden isopropil miristato como potenciador.

20 Para la administración percutánea, el 4-hidroxitamoxifeno se puede liberar en una formulación de ungüento, crema, gel, emulsión (loción), polvo, aceite o formulación similar. Para este fin, la formulación puede comprender aditivos excipientes habituales, incluyendo aceites vegetales tales como aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de nuez de melocotón, aceite de cacahuete, y aceite de ricino, aceites de animales, DMSO, grasas y sustancias de tipo grasa, lipoides de lanolina, fosfátidos, hidrocarburos tales como parafinas, gelatina de petróleo, ceras, agentes emulsionantes detergentes, lecitina, alcoholes, carotina, polioles o poliglicoles tales como glicerol (o glicerina), éteres de glicerol, glicoles, éteres de glicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcoholes grasos no volátiles, ácidos, ésteres, compuestos alcohólicos volátiles, urea, talco, derivados de celulosa, agentes colorantes, antioxidantes y conservantes.

30 El 4-hidroxitamoxifeno también se puede administrar a través de un parche transdérmico. En una realización, el parche comprende una reserva de la fórmula de 4-hidroxitamoxifeno. El parche puede comprender (a) una lámina de soporte impermeable a la solución, (b) un elemento de tipo capa que tiene una cavidad, (c) una membrana microporosa o semipermeable, (d) una capa auto-adhesiva, y (e) opcionalmente, una película de soporte extraíble. El elemento de tipo capa que tiene una cavidad puede estar formado por la lámina de soporte y la membrana. Alternativamente, el parche puede comprender (a) una lámina de soporte impermeable a la solución, (b) una espuma de poros abiertos, una espuma de poros cerrados, una capa de tipo tejido o una capa de tipo red fibrosa como reserva, (c) si la capa según (b) no es auto-adhesiva, una capa auto-adhesiva, y (d) opcionalmente, una película de soporte extraíble.

35 En realizaciones preferentes de la invención, el 4-hidroxitamoxifeno se formula en un gel hidroalcohólico. La cantidad de 4-hidroxitamoxifeno en dicho gel puede variar desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 1,0 gramos de 4-hidroxitamoxifeno por 100 gramos de gel. De manera preferente, varía desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,20 gramos de 4-hidroxitamoxifeno por 100 gramos de gel. De este modo, la cantidad de 4-hidroxitamoxifeno puede ser de aproximadamente 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05; 0,06; 0,07; 0,08; 0,09; 0,10; 0,11; 0,12; 0,13; 0,14; 0,15; 0,16; 0,17; 0,18; 0,19 ó 0,20 gramos por 100 gramos de gel.

40 Las formulaciones de 4-hidroxitamoxifeno de la presente invención comprenden isopropil miristato como potenciador de la penetración. Cuando el isopropil miristato se utiliza en un gel, la cantidad puede variar desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 5,0 gramos por 100 gramos de gel. De manera preferente, la cantidad de isopropil miristato varía desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,0 gramos por 100 gramos de gel. De este modo, la cantidad de isopropil miristato puede ser aproximadamente 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9 ó 2,0 gramos por 100 gramos de gel.

50 Las formulaciones de 4-hidroxitamoxifeno de la presente invención comprenderán en general uno o más vehículos no acuosos, tales como vehículos alcohólicos. Estos vehículos deberían ser capaces de disolver tanto el 4-hidroxitamoxifeno como cualquier potenciador de la penetración utilizado. También deberían tener un punto de ebullición bajo, de manera preferente inferior a 100°C a presión atmosférica, para permitir una rápida evaporación después del contacto con la piel. Ente los ejemplos de vehículos no acuosos adecuados se incluyen etanol, isopropanol y acetato de etilo. Se prefieren el etanol y el isopropanol. En particular, el etanol contribuye de manera eficaz a la absorción percutánea de 4-hidroxitamoxifeno mediante la rápida evaporación después del contacto con la piel. La cantidad de vehículo no acuosos absoluto en una formulación de gel varía entre 35% y 99,9% en peso, de manera preferente ente 50% y 85%, de manera más preferente entre 60% y 75%. De este modo, la cantidad de vehículo no acuoso absoluto en una formulación de gel puede ser aproximadamente de 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74% ó 75%.

65 Las formulaciones también pueden comprender un vehículo acuoso, el cual permite la solubilización de cualquier molécula hidrofílica en la formulación y también provoca la humidificación de la piel. Un vehículo acuoso también puede regular el pH. Entre los vehículos acuosos se incluyen soluciones tampón alcalinizantes y básicas, incluyendo soluciones tamponadas con fosfato (por ejemplo, fosfato sódico dibásico o monobásico), soluciones tamponadas de citrato (por ejemplo, citrato sódico o citrato potásico) y simplemente agua purificada. La cantidad de un vehículo acuoso varía de manera preferente entre 0,1% y 65% en peso de la composición farmacéutica, de manera más preferente entre 15% y 50%, y de manera aún más preferente entre 25% y 40%. De este modo, la cantidad de un vehículo acuoso

ES 2 306 111 T3

puede ser aproximadamente de 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39% ó 40%. En el caso de que las formulaciones contengan un vehículo acuoso, la cantidad de vehículo alcohólico absoluto en una formulación es de manera preferente desde aproximadamente un 60% hasta aproximadamente un 75%.

5 Adicionalmente, las formulaciones de 4-hidroxitamoxifeno pueden comprender uno o más agentes gelificantes para aumentar la viscosidad de una formulación y/o para actuar como agente solubilizante. Dependiendo de la naturaleza del agente gelificante, puede constituir entre 0,1% y 20% en peso de la formulación, de manera preferente entre 0,5% y 10%, y de manera aún más preferente entre 0,5% y 5%. De este modo, la cantidad de un agente gelificante puede ser aproximadamente de 0,5%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5%, 5,0%, 5,5%, 6,0%, 6,5%, 7,0%,
10 7,5%, 8,0%, 8,5%, 9,0%, 9,5% ó 10%. Entre los agente gelificantes preferentes se incluyen carbómeros, derivados de celulosa, poloxámeros y poloxaminas. De manera más particular, los agentes gelificantes preferentes son quitosano, dextrano, pectinas, caucho natural y derivados de celulosa tales como etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y carboximetil celulosa (CMC). Un agente gelificante altamente preferente es hidroxipropil celulosa.

15 Cuando una formulación comprende un agente gelificante, en particular un polímero acrílico no preneutralizado, puede comprender también de manera ventajosa un agente neutralizante. La proporción agente neutralizante/agente gelificante está de manera preferente entre 10:1 y 0,1:1, de manera más preferente entre 7:1 y 0,5:1 y de manera aún más preferente entre 4:1 y 1:1. De este modo, la proporción agente neutralizante/agente gelificante puede ser aproximadamente 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1 ó 0,5:1. Un agente neutralizante debería formar, en presencia del polímero, sales que son solubles en el vehículo. Un agente neutralizante también debería permitir un hinchamiento óptimo de las cadenas de polímero durante la neutralización de cargas y la formación de sales de polímero. Entre los agentes neutralizantes útiles se incluyen hidróxido sódico, hidróxido amónico, hidróxido potásico, arginina, aminometilpropanol, trolamina y trometamina. Los expertos en la materia seleccionarán un agente neutralizante según el tipo de
20 agente gelificante utilizado en una formulación. Sin embargo, cuando se utilizan derivados de celulosa como agente gelificantes, no se requieren agentes neutralizantes

La Tabla 1 describe la composición de dos formulaciones de gel de 4-hidroxitamoxifeno altamente preferentes.

30

TABLA 1

Composición de formulaciones de gel de 4-hidroxitamoxifeno

35

Ingrediente	Cantidad por 100 g de gel	
	20 mg de gel de 4-OHT	57 mg de gel de 4-OHT
4-hidroxitamoxifeno	0,02 g	0,057 g
Alcohol etílico absoluto, EP USP	66,5 g	66,5 g
Isopropil miristato, EP USP	1 g	1 g
Hidroxipropil celulosa, EP USP	1,5 g	1,5 g
Tampón fosfato (pH 7, diluido 1:4)	c.s. 100 g	c.s. 100 g

55

La referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos ayudará a proporcionar un entendimiento más completo de la invención.

60 Ejemplo 1

Demostración de la administración percutánea de 4-hidroxitamoxifeno

65 Cuatro pacientes con cáncer de mama recibieron [³H]-4-hidroxitamoxifeno en una solución alcohólica aplicada directamente a las mamas en intervalos específicos entre 12 horas y 7 días antes de la cirugía para extirpar el tejido enfermo. Después de la cirugía, tanto el tejido extirpado como el tejido de mama normal alrededor del tumor contenían radioactividad (Kutten y otros, 1985).

ES 2 306 111 T3

En un estudio de seguimiento, 9 de las 12 pacientes programadas para una extirpación quirúrgica de cáncer de mama dependiente de hormonas recibieron Z-^{[3]H}-4-hidroxitamoxifeno (80 μCi) en una solución alcohólica al 60%, y 3 pacientes recibieron Z-^{[3]H}-tamoxifeno (80 μCi) para su comparación. Las pacientes recibieron el fármaco marcado con ^{[3]H} aplicado directamente sobre las mamas afectadas en intervalos específicos que variaban desde 12 horas a 7 días antes de la cirugía para extirpar el tejido enfermo. El tejido mamario de tres regiones: el tumor, el tejido inmediatamente alrededor del tumor y el tejido normal, se extirpó y se congeló de manera inmediata en nitrógeno líquido. De manera adicional, se obtuvieron muestras de plasma y orina en intervalos programados y se congelaron hasta el análisis.

La Tabla 2 muestra los resultados de los análisis realizados. El 4-hidroxitamoxifeno se concentró de manera predominante en las fracciones citosólicas y fracciones nucleares de tejido mamario, en los que los receptores de estrógeno están presentes. En estos sitios intracelulares, el 4-hidroxitamoxifeno permaneció sin metabolizarse a excepción de una isomerización limitada desde la forma *Z* a la forma *E*. La retención en la mama duró aproximadamente 4 días en el grupo 4-hidroxitamoxifeno, pero fue más corta y mucho más débil en el grupo tamoxifeno.

TABLA 2

^{[3]H}-4-hidroxitamoxifeno y metabolitos identificados en tejido de tumor de mama después de la administración percutánea de Z-^{[3]H}-4-hidroxitamoxifeno a la mama afectada

Metabolitos	% de metabolitos en el tejido mamario				
	12 h ¹	24 h	36 h	Día 4	Día 7
4-hidroxitamoxifeno	97	94	78	70	65
N-desmetil-4-hidroxitamoxifeno	2	4	14	20	16
Bisfenol	1	2	3	8	8
N-desmetiltamoxifeno			< 1	< 1	3 -4
Tamoxifeno				< 1	2
¹ Tiempo después de la administración de Z- ^{[3]H} -4-hidroxitamoxifeno					

El porcentaje de radioactividad identificada como ^{[3]H}-4-hidroxitamoxifeno en tejido mamario después de la administración percutánea descendió lentamente durante siete días (desde el 97% hasta el 65%). Durante este periodo tuvo lugar una progresiva isomerización del isómero *Z* al isómero *E*, con porcentaje similares observados en el día 7 (32% y 33%).

La radioactividad en sangre debido al ^{[3]H}-4-hidroxitamoxifeno aumentó gradualmente, con un nivel constante desde los días 4 al 6. Esto contrasta con el ^{[3]H}-tamoxifeno, que apareció rápidamente en la sangre, consiguiendo un nivel constante a los dos días. A las 36 horas después de la administración percutánea de ^{[3]H}-4-hidroxitamoxifeno, sólo se observó un 0,5% de la radioactividad administrada en la sangre.

A diferencia de la casi ausencia del metabolismo de 4-hidroxitamoxifeno en el tejido mamario, apareció un metabolismo destacado en sangre. En ésta, a las 24 horas después de la administración, el 68% de la radiactividad representaba 4-hidroxitamoxifeno, el 18% representaba N-desmetil-4-hidroxitamoxifeno, y el 11% representaba bisfenol.

La eliminación urinaria máxima ocurrió en un tiempo posterior después de la administración percutánea de 4-hidroxitamoxifeno en comparación con el tamoxifeno percutáneo. Después de la aplicación de 4-hidroxitamoxifeno, se observó en la orina un aumento progresivo de metabolitos, de forma mayoritaria N-desmetil-4-hidroxitamoxifeno y bisfenol.

Este ejemplo demuestra que la aplicación percutánea de 4-hidroxitamoxifeno a las mamas da lugar a una concentración del fármaco en el tejido local sustancial y duradera, con metabolismo mínimo, concentraciones estables y muy bajas en el plasma, y eliminación lenta a través de la orina.

ES 2 306 111 T3

Ejemplo 2

Demostración de la farmacocinética y farmacodinámica de 4-OH-tamoxifeno administrado percutáneamente en comparación con 20 mg de tamoxifeno oral

Este estudio comparó las concentraciones en tejido y plasma de 4-hidroxitamoxifeno después de la administración percutánea a través de un gel hidroalcohólico con concentraciones en tejido y plasma de 4-hidroxitamoxifeno después de la administración oral de tamoxifeno (Pujol, 1995).

A treinta y una pacientes programadas para cirugía de cáncer de mama se asignaron aleatoriamente a 1 de 5 grupos. Recibieron el tratamiento con tamoxifeno oral o bien 4-hidroxitamoxifeno percutáneo tal como se resume en la Tabla 3. El tratamiento fue diario y se alargó durante 3-4 semanas antes de la cirugía. El estudio evaluó tres dosis diferentes de 4-hidroxitamoxifeno (0,5, 1 ó 2 mg/día) y dos áreas de aplicación (a ambas mamas o a una amplia superficie de la piel, incluyendo brazos, antebrazos y hombros). Un grupo de pacientes recibió 20 mg/día (10 mg b.i.d.) de tamoxifeno oral (Novaldex®).

TABLA 3

Grupos de tratamiento

Grupo	N	Fármaco	Sitio de aplicación	Dosis	
				mg/mama/día	Dosis diaria total (mg/día)
1	6	Tamoxifeno PO	-	-	20 ^a
2	6	Gel 4-OHT	Ambas mamas	0,25	0,5
3	5	Gel 4-OHT	Ambas mamas	0,50	1
4	5	Gel 4-OHT	Brazos, antebrazos y hombros	-	1
5	6	Gel 4-OHT	Brazos, antebrazos y hombros	-	2 ^b

^a 10 mg b.i.d.
^b dividido en 2 aplicaciones diarias; 1 mg por la mañana y 1 mg por la tarde

El gel de 4-hidroxitamoxifeno (20 mg de 4-hidroxitamoxifeno/100 g de gel hidroalcohólico; Besins-International Laboratories) se envasó en una bomba dosificadora presurizada que liberaba 1,25 g de gel/dosis fija (es decir, 0,25 mg de 4-hidroxitamoxifeno/dosis).

Durante la cirugía, se extirparon dos muestras (cada una de 1 cm³) de tejido mamario, uno tumoral y el otro macroscópicamente normal. Se congelaron de manera inmediata en nitrógeno líquido hasta el ensayo. Se obtuvieron muestras de sangre en el día de la cirugía y el día previo a la misma. En todas las muestras de tejido y plasma se analizó la concentración de 4-hidroxitamoxifeno mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC-MS).

Se analizó en las muestras de sangre de antes y después del tratamiento el recuento completo de sangre (CBC), la bilirrubina, la glutámico-pirúvico transaminasa del suero (SGPT), la glutámico-oxaloacético transaminasa del suero (SGOT), la fosfatasa alcalina, la creatinina, el estradiol, la hormona estimuladora de folículos (FSH), la hormona luteinizante (LH), la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), el colesterol, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos, fibrinógeno y anti-trombina III.

La siguiente Tabla 4 resume la concentración de 4-hidroxitamoxifeno hallada en tejido de mama y plasma. Los tejidos de mama normales y tumorales contenían concentraciones similares de 4-hidroxitamoxifeno en los cinco grupos de tratamiento. El 4-hidroxitamoxifeno se concentró en cantidades más elevadas en el tejido mamario cuando el gel se aplicó directamente a las mamas, en lugar de a otras superficies amplias de piel.

ES 2 306 111 T3

TABLA 4

Concentraciones de 4-hidroxitamoxifeno

Grupo	N	Media \pm SD de 4-hidroxitamoxifeno (Intervalo)			
		Concentraciones en plasma (pg/ml)		Tejido normal (pg/g)	Tumor (pg/g)
		Día antes de la cirugía	Día de la cirugía		
1	6	2326 \pm 585 (1371 - 2959) ^a	2317 \pm 1098 (881 - 4176)	10215 \pm 2151 (5873 - 11511)	12453 \pm 3751 (9568 - 18904) ^a
2	6	0 (0 - 0) ^a	17 \pm 27 (0 ^c - 61)	353 \pm 513 (0 ^d - 1317)	1147 \pm 2673 (0 ^f - 6889)
3	5	164 \pm 131 (29 - 279) ^b	62 \pm 71 (28 - 190)	1112 \pm 1125 (197 - 2979)	1877 \pm 2472 (345 - 6211)
4	5	94 \pm 76 (35 - 201) ^b	13 \pm 29 (0 ^c - 65)	140 \pm 130 (0 ^c - 270)	552 \pm 357 (271 - 1150)
5	6	78 \pm 138 (0 ^c - 284) ^b	73 \pm 114 (0 ^c - 244)	992 \pm 2195 (0 ^d - 5462)	224 \pm 312 (0 ^d - 799)
^a n = 5 ^b n = 4 ^c 4 pacientes presentaron niveles indetectables de 4-hidroxitamoxifeno (LOQ = 20 pg/ml) ^d 3 pacientes presentaron niveles indetectables de 4-hidroxitamoxifeno ^e 2 pacientes presentaron niveles indetectables de 4-hidroxitamoxifeno ^f 1 paciente presentó niveles indetectables de 4-hidroxitamoxifeno					

Los efectos secundarios no supusieron un problema significativo. El tratamiento cutáneo no provocó ninguna irritación local. Una mujer del grupo 2 (0,5 mg/día de gel de 4-hidroxitamoxifeno) presentó vahídos, cistitis, y vaginitis leve que aparecen en el séptimo día del tratamiento. Una mujer del grupo 1 (tamoxifeno oral) presentó golpes de calor y vaginitis leve en el quinto día del tratamiento.

No existieron diferencias entre las muestras de sangre de antes y después del tratamiento para ninguna de las evaluaciones hematológicas o químicas del suero en las pacientes que recibieron gel de 4-hidroxitamoxifeno. Sin embargo, se observaron en el grupo del tamoxifeno oral un descenso estadísticamente significativo en anti-trombina III y fibrinógeno y un aumento estadísticamente significativo en los recuentos de plaquetas y linfocitos, lo cual es consistente con los efectos biológicos de este fármaco en otros estudios.

Ejemplo 3

Demostración de la tolerancia y la farmacocinética de 4-OH-tamoxifeno administrado percutáneamente en mujeres sanas

Este estudio demuestra la tolerancia y la farmacocinética de gel de 4-hidroxitamoxifeno aplicado de manera tópica en mujeres premenopáusicas sanas, de edad entre 18 y 45. Cada participante se aplicó el gel diariamente durante la duración de dos ciclos menstruales.

Se ensayaron tres dosis y dos concentraciones de gel, tal como se resume en la Tabla 5. Para los grupos A-C, el gel, que contenía 20 mg de 4-hidroxitamoxifeno/100 g, se dispensó desde una bomba dosificadora presurizada que liberaba 0,25 mg de 4-hidroxitamoxifeno/dosis. El estudio del grupo C se suspendió debido a que la cantidad de gel era demasiado grande para aplicarse a una sola mama. Los grupos D y E recibieron un gel más concentrado que contenía casi 3 veces el 4-hidroxitamoxifeno: 57 mg de 4-hidroxitamoxifeno/100 g, o 50 mg de 4-hidroxitamoxifeno/100 mL de gel. Este gel más concentrado también se liberó mediante una bomba dosificadora que suministraba 0,25 mg de 4-hidroxitamoxifeno/dosis.

ES 2 306 111 T3

TABLA 5

Grupos de tratamiento

5

10

15

20

25

Grupo	N	Dosis (mg/día)	Concentración de gel (mg de 4-OHT/g de gel)	Tratamiento
A	12	0,5	20 mg/100 g	1 dosis fija/mama/día
B	8	1	20 mg/100 g	2 dosis fijas/mama/día
C	2	2	20 mg/100 g	El estudio se interrumpió
D	12	1	57 mg/100 g	2 dosis fijas/mama/día
E	12	2	57 mg/100 g	4 dosis fijas/mama/día

30

Al final de un ciclo menstrual, cada paciente recibió una dosis individual, después de la cual se recogieron muestras de sangre en serie a las 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 12, 18, 24, 36, 48, y 72 horas.

35

En el primer día de la siguiente menstruación, se inició el tratamiento, que consistía en la aplicación diaria del gel durante dos ciclos menstruales. Se recogieron muestras de sangre a la siguiente mañana de la aplicación del gel en los días 7, 20 y 25 del primer y segundo ciclos. En el último día de la administración, el día 25 del segundo ciclo menstrual, se recogieron muestras de sangre en serie antes de la aplicación y a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 36, 48 y 72 horas después de la aplicación del gel. En las muestras se analizó el 4-hidroxitamoxifeno, estradiol, progesterona, FSH y LH.

40

Las concentraciones en plasma de 4-hidroxitamoxifeno permanecieron detectables 72 horas después de la última aplicación del gel. Por lo tanto, para asegurar los puntos de los datos se obtuvieron hasta que el 4-hidroxitamoxifeno se volvió indetectable en la sangre, se recogieron muestras adicionales de sangre de algunos participantes en intervalos hasta 92 días después de la última aplicación del gel.

45

La Tabla 6 muestra la media \pm desviación estándar (SD) de las concentraciones en plasma de 4-hidroxitamoxifeno, con los intervalos entre paréntesis. Una dosis individual de 0,5 mg no produjo concentraciones en plasma detectables de 4-hidroxitamoxifeno, pero 6 de 12 pacientes presentaron concentraciones en plasma detectables (> 5 pg/mL) después de una dosis individual de 1 mg.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 306 111 T3

TABLA 6

Media ± SD de concentraciones en plasma de 4-hidroxitamoxifeno en mujeres sanas después de la administración cutánea diaria durante dos ciclos menstruales

Ciclo	Día	Tiempo después de la aplicación (h)	Media ± SD (el intervalo se indica entre paréntesis) en pg/mL			
			0,5 mg/día (n = 12) ¹	1 mg/día (n = 8) ¹	1 mg/día (n = 12) ²	2 mg/día (n = 12) ²
Primero	1	0	(0 – 17,2)	(0 – 3,9)	(0 – 9,5)	(0 – 0)
	7	24	6,4 ± 5,6 (<LOQ – 16,8)	15,2 ± 9,7 (<LOQ – 26,8)	14,4 ± 13,1 (<LOQ – 37,9)	26,9 ± 18,2 (8,9 – 71,3)
	20	24	13,6 ± 7,9 (<LOQ – 25,9)	17,3 ± 9,5 (<LOQ – 29,8)	18,1 ± 15,8 (<LOQ – 44,5)	44,0 ± 29,2 (10,5 – 117,5)
	25	24	23,9 ± 23,4 (<LOQ – 73,1)	15,5 ± 6,6 (6,4 – 25,0)	19,8 ± 16,2 (6,2 – 57,0)	45,4 ± 31,0 (17,9 – 120,1)
Segundo	7	24	25,2 ± 16,1 (6,5 – 61,7)	17,4 ± 11,2 (5,7 – 39,6)	22,2 ± 16,4 (9,0 – 64,4)	42,2 ± 24,8 (18,2 – 98,0)
	20	24	15,7 ± 14,0 (<LOQ – 52,3)	14,8 ± 6,5 (5,4 – 24,8)	24,4 ± 20,1 (<LOQ – 65,4)	38,9 ± 27,1 (18,7 – 119,7)
	25	0 ³	10,8 ± 9,9 (<LOQ – 36,4)	15,7 ± 17,1 (<LOQ – 56,4)	27,2 ± 20,8 (8,0 – 72,1)	45,2 ± 27,7 (16,9 – 120,3)
			0,5	10,9 ± 7,4 (<LOQ – 26,0)	13,5 ± 9,1 (<LOQ – 27,7)	25,9 ± 18,7 (8,7 – 69,2)
		1	10,4 ± 7,8 (<LOQ – 26,7)	10,8 ± 6,6 (<LOQ – 23,8)	28,7 ± 19,5 (8,8 – 69,2)	40,5 ± 25,1 (14,2 – 106,7)
		1,5	9,0 ± 8,2 (<LOQ – 25,1)	11,8 ± 8,0 (<LOQ – 23,6)	25,6 ± 17,8 (7,5 – 67,0)	36,8 ± 21,1 (15,9 – 90,0)
		2	11,8 ± 9,5 (<LOQ – 26,9)	10,7 ± 6,9 (<LOQ – 24,7)	25,1 ± 18,0 (6,9 – 67,3)	36,8 ± 21,6 (13,0 – 83,7)
		3	10,0 ± 7,9 (<LOQ – 23,1)	11,4 ± 7,9 (<LOQ – 28,1)	24,8 ± 20,5 (9,0 – 69,9)	36,1 ± 20,6 (11,9 – 89,4)
		4	9,2 ± 8,3 (<LOQ – 25,3)	11,2 ± 7,3 (<LOQ – 25,7)	26,8 ± 23,3 (6,4 – 78,1)	38,1 ± 21,2 (16,5 – 92,0)
		6	11,4 ± 8,5 (<LOQ – 26,6)	10,7 ± 6,4 (<LOQ – 22,8)	25,0 ± 18,2 (9,0 – 65,3)	41,0 ± 29,1 (14,0 – 123,8)
		12	11,0 ± 9,7 (<LOQ – 29,1)	11,8 ± 7,8 (<LOQ – 28,1)	28,3 ± 22,9 (6,4 – 74,6)	45,1 ± 30,6 (18,7 – 126,8)
	18	9,7 ± 8,8 (<LOQ – 24,9)	12,2 ± 8,3 (<LOQ – 29,6)	23,4 ± 17,4 (8,1 – 57,9)	39,8 ± 25,5 (16,0 – 107,3)	
	26	24	12,4 ± 9,4 (<LOQ – 34,4)	18,6 ± 14,2 (<LOQ – 40,1)	26,0 ± 19,6 (8,9 – 61,9)	44,0 ± 33,0 (15,8 – 132,5)
		36	10,9 ± 6,9 (5,0 – 25,8)	13,4 ± 7,5 (<LOQ – 25,4)	25,7 ± 18,4 (8,8 – 61,3)	42,1 ± 31,5 (15,1 – 129,3)

ES 2 306 111 T3

Ciclo	Día	Tiempo después de la aplicación (h)	Media ± SD (el intervalo se indica entre paréntesis) en pg/mL			
			0,5 mg/día (n = 12) ¹	1 mg/día (n = 8) ¹	1 mg/día (n = 12) ²	2 mg/día (n = 12) ²
	27	48	12,1 ± 6,5 (4,8 – 26,6)	12,5 ± 6,0 (<LOQ – 19,6)	22,0 ± 16,0 (5,6 – 50,2)	38,1 ± 25,3 (17,5 – 110,0)
	28	72	9,9 ± 7,1 (<LOQ – 22,3)	9,9 ± 5,8 (<LOQ – 19,6)	18,9 ± 12,4 (5,6 – 37,8)	33,2 ± 22,2 (17,7 – 98,0)
		+ 5 días	-	5,8 ± 5,2 (<LOQ – 12,4)	11,4 ± 8,2 (<LOQ – 25,8)	20,4 ± 17,3 (9,1 – 71,6)
		+ 8 días	<LOQ	(<LOQ – 17,4)	(0 – 14,8)	10,8 ± 13,4 (<LOQ – 52,0)
		+ 12 días	(Máximo 9,09)	(<LOQ – 7,0)	(0 – <LOQ)	(0 – 30,4)
		+ 20 días	0	<LOQ	(0 – <LOQ)	(0 – <LOQ)
<p>1 La concentración de gel fue de 20 mg de 4-hidroxitamoxifeno por 100 g de gel. 2 La concentración de gel fue de 57 mg de 4-hidroxitamoxifeno por 100 g de gel. 3 El punto de tiempo 0 es 24 horas después de la aplicación en el Día 24 y antes de la aplicación final en el día 25. LOQ = límite de cuantificación (<5 pg/ml)</p>						

La figura 2 muestra una curva de concentración en plasma-tiempo, después de la última administración en el día 25 del segundo ciclo menstrual. La Tabla 7 muestra los parámetros farmacocinéticos promedio que se refieren a la última administración, en el día 25 del segundo ciclo menstrual.

TABLA 7

Parámetros farmacocinéticos promedio de 4-hidroxitamoxifeno en mujeres sanas después de la última administración

Parámetro	Media ± SD (el intervalo se indica entre paréntesis)			
	0,5 mg/día (n = 12) ^a	1 mg/día (n = 8) ^a	1 mg/día (n = 12) ^b	2 mg/día (n = 12) ^b
C _{max} (pg/mL)	17,0 ± 8,5 (7,6 – 34,4)	21,0 ± 14,0 (<LOQ – 40,1)	35,1 ± 22,4 (9,9 – 78,1)	51,6 ± 31,7 (22,1 – 132,5)
t _{max} (h)	40 ± 81 (0,5 – 288)	24 ± 18 (0,5 – 48)	12,8 ± 14,9 (1 – 36)	11,8 ± 12,3 (0,5 – 36)
t _{1/2} (h)	-	-	(58 – 118)	(49 – 101)
AUC ₀₋₂₄ (pg·h/mL)	256,3 ± 205,3 (24,6 – 651,1)	300,9 ± 190,8 (0 – 693,6)	619 ± 466 (187 – 1522)	998 ± 653 (424 – 2778)
C _{av} = AUC ₀₋₂₄ /24 (pg/mL)	10,7 ± 8,5 (1,0 – 27,1)	12,5 ± 7,9 (0 – 28,9)	25,8 ± 19,4 (7,8 – 63,4)	41,6 ± 27,2 (17,7 – 115,8)
T (1°C<LOQ) (h)	-	274 ± 141 (144 – 480)	236 ± 72 (144 – 384)	326 ± 97 (192 – 480)
<p>^a La concentración de gel fue de 20 mg de 4-hidroxitamoxifeno por 100 g de gel. ^b La concentración de gel fue de 57 mg de 4-hidroxitamoxifeno por 100 g de gel. AUC₀₋₂₄ = área bajo la curva de concentración-tiempo para 0-24 horas; C_{av} = Cálculo del área bajo la curva durante 24 horas (AUC₀₋₂₄) dividido entre 24 horas; C_{max} = concentración máxima en plasma; t_{1/2} = vida media; T(1°C<LOQ) = primer punto de tiempo en el que la concentración en plasma era inferior al límite de cuantificación; t_{max} = tiempo de concentración máxima en plasma.</p>				

Los datos son consistentes con una respuesta a la dosis en las dosis ensayadas (0,5, 1 y 2 mg). Cuanto más concentrado era el gel mejor se absorbía, aproximadamente el doble, que el gel menos concentrado, en base a AUC y C_{av} .

5 La tolerancia biológica fue excelente en las 36 pacientes. El tratamiento no afectó a los niveles de FSH, LH, estradiol, u hormona progesterona durante los ciclos menstruales. Además, el examen ecográfico de los ovarios al final del tratamiento fue normal en todas las pacientes, mostrando folículos que se desarrollan con un tamaño normal. Una paciente desarrolló una reacción alérgica al gel y 10 presentaron acné facial (5 de las cuales tenían un historial anterior de acné).

10 En resumen, este estudio indica que la exposición a 4-hidroxitamoxifeno después de la aplicación tópica aumenta con la dosis, que las concentraciones en plasma de 4-hidroxitamoxifeno son inferiores que las concentraciones de estradiol habituales (80 pg/mL), y que no existe una evidencia en el laboratorio o clínica de efectos sistémicos.

15 Publicaciones citadas

**Barrat, J., B. de Ligninres, L. Marpeau, L. Larue, S. Fournier, K. Nahoul, G. Linares, H. Giorgi, y G. Con-
tesso**, Effet *in vivo* de l'administration locale de progestérone sur l'activité mitotique des galactophores humains, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 19; 269-274 (1990) (French).

Bodian, C.A., K.H. Perzin, R. Lattes, P. Hoffman y Abernathy, Prognostic significance of benign proliferative breast disease, *Cancer*, 71(12): 3896-907 (1993).

25 **Bronaugh y Maibach**, Percutaneous Absorption: Drugs Cosmetics Mechanisms Methodology, *Marcel Dekker* 1999.

Carter, C.L., D.K. Corle, M.S. Micozzi, A. Schatzkin y P.R. Taylor, A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease, *Am. J. Epidemiol.*, 128; 467-77 (1988).

30 **Carthew, P., P.N. Lee, R.E Edwards, R.T. Heydon, B.M. Nolan, E.A. Martin**, Cumulative exposure to tamoxifen: DNA adducts and liver cancer in the rat, *Arch. Toxicol.*, 75: 375-80 (2001).

35 **Chetrite, G., C. Varin, L. Delalonde, J.R. Pasqualini**, Effect of promegestone, tamoxifen, 4-hydroxytamoxifen and ICT 164,384 on the oestrone sulphatase activity of human breast cancer cells, *Anticancer Res.*, 13(4) 931-4 (Julio-Agosto 1993).

40 **Dietze, E.C., L.E. Caldwell, S.L. Grupin, M. Mancini, y V.L. Seewald**, Tamoxifen, but not 4-hydroxytamoxifen initiates apoptosis in p53(-) normal human mammary epithelial cells by inducing mitochondrial depolarization, *J. Biol. Chem.*, 276(7): 5384-94 (Feb. 16, 2001).

Dupont, W.D. y D.L. Page, Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease, *New England J. Med.*, 312 (3): 146-51 (1985).

45 **Dupont, W.D., D.L. Page, F. F. Parl, C.L. Vnencak-Jones, W.D. Plummer, M.S. Rados y P.A. Schuyler**, Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma, *New England J. Med.*, 331(1): 10-15 (1994).

Fentiman, I.S., Tamoxifen and mastalgia. An emerging indication, *Drugs* 32: 477-80 (1986).

50 **Fentiman, I.S., M. Caleffi, H. Hamed, y M.A. Chaudary**, Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial, *British Journal of Surgery* 75: 845-46 (1988).

Fentiman, I.S., M. Caleffi, H. Hamed, y M.A. Chaudary, Studies of tamoxifen in women with mastalgia, *British Journal of Clinical Practice*, Supplement 68, 43(11): 34-36 (1989)

55 **Fitzgibbons, P.L.; D.E. Henson, y R.V. Hutter**, Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. "Cancer Committee of the college of American Pathologists" *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 122: 1053-55 (1998).

60 **Giambiagi, N. y J.R. Pasqualini**, Immunological differences between the estradiol-, tamoxifen and 4-hydroxytamoxifen estrogen receptor complexes detected by two monoclonal antibodies, *J. Steroid Biochem.*, 30(1-6): 213-7 (1988).

65 **Hoxumi, Y., M. Kawano, T. Saito y M. Miyata**, Effect of tamoxifen on serum lipid metabolism, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83(5): 1633-35 (1998).

Jordan, V.C., Metabolites of tamoxifen in animals and man: identification, pharmacology, and significance, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2(2) 123-38 (1982).

Korenman SG, Stevens RH, Carpenter LA, Robb M, Niswender GD, Sherman BM. Estradiol radioimmunoassay without chromatography: procedure, validation and normal values, *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 38:718-20 (1974).

5 **Krieger, N. y R.A. Hiatt,** Risk of breast cancer after benign breast diseases. Variation by histologic type, degree of atypia, age at biopsy and length of follow-up, *Am. J. Epidemiol.*, 135: 619-31 (1992).

10 **Kuiper, G.G.J.M., B. Carlsson, K. Grandien, E. Enmark, J. Heggblad, S. Nilsson, J. Gustafsson,** Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors a and b, *Endocrinology*, 138: 863-870 (1997).

Kuttenn, F. y P. Mauvais-Jarvis, Intratumoral levels and metabolism of 4-hydroxytamoxifen after percutaneous administration at the breast level, *C.R. Acad. Sci. III.* 300: 457-462 (1985) (Francés).

15 **Lee, K.H., B.A. Ward, Z. Desta, D.A. Flockhart y D.R. Jones,** Quantification of tamoxifen and three metabolitos in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection: application to a clinical trial, *J. Chromatogr. B. Analyst. Technol. Biomed. Life Sci.*, 791 (1-2): 245-53 (2003).

20 **Malet C., A. Gompel, P. Spritzer, N Bricourt, NH Yaneva, I. Mowszowicz, F. Kuttenn y P Mauvais Jarvis,** Tamoxifen and hydroxytamoxifen isomers versus estradiol effects on normal human breast cells in culture, *Cancer Research*, 48: 7193-7199 (1988).

Mauvais-Jarvis, P., N. Baudot, D. Castaigne, P. Banzet, y F. Kuttenn, Trans-4-hydroxytamoxifen concentration and metabolism after local percutaneous administration to human breast, *Cancer Research*, 46; 1521-1525 (1986).

25 **Nishino, M. K. Hayakawa, Y. Nakamura, T. Morimoto y S. Mukaihara,** Effects of tamoxifen on hepatic fat content and the development of hepatic steatosis in patients with breast cancer: high frequency of involvement and rapid reversal after completion of tamoxifen therapy, *AJR Am. J. Roentgenol.*, 180(1): 129-34 (2003)

30 **Pujol, H., J. Girault, P. Rouanet, S. Fournier, J. Grenier, J. Simony, J.B. Fourtillan, y J.L. Pujol,** Phase 1 study of percutaneous 4-hydroxy-tamoxifen with analyses of 4-hydroxy-tamoxifen concentrations in breast cancer and normal breast tissue, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 36: 493-498 (1995).

35 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. **Gennaro**, Lippincott **Williams & Wilkins**, 2000, páginas 836-858. Robertson y Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, 47: 2387 (1982).

Robertson, D.W., J.A. Katzenellenbogen, D.J. Long, E.A. Rorke y B.S. Katzenellenbogen, Tamoxifen anti-estrogens. A comparison of the activity, pharmacokinetics, and metabolic activation of the cis and trans isomers of tamoxifen, *J. Steroid Biochemistry*, 16(1): 1-13 (1982).

40 **Sauvez, F., D. Salin-Drouin, M. Attia, H. Bertheux, y R. Forster,** Cutaneously applied 4-hydroxytamoxifen is not carcinogenic in female rats. *Carcinogenesis*, 20: 843-50 (1999).

Shushan, A., T. Peretz, B. Uziely, A. Lewin y S. Mor-Yosef. Ovarian cysts in premenopausal and postmenopausal tamoxifen treated women with breast cancer, *Am. J. Obstet Gynecol.*, 174(1): 141-44 (1996).

45 **Tan-Chiu, E., J. Wang, J.P. Costantino, S. Paik, C. Butch, D.L. Wicherham, B. Fisher y N. Wolmark,** Effects oftamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer, 95(4): 302-07 (2003).

50 **Wijayaratne, A.L., S.C. Nagel, L.A. Paige, D.J. Christensen, J.D. Norris, D.M. Fowlkes, y D.P. McDonnell,** Comparative Analyses of Mechanistic Difference among Antiestrogens, *Endocrinology*, 140(12): 5828-5840 (1999).

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de 4-hidroxitamoxifeno para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad benigna de mama, en el que dicha enfermedad benigna de mama es diferente de la mastalgia y diferente de la ginecomastia, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma adecuada para la administración percutánea, y en el que dicho 4-hidroxitamoxifeno se formula en un gel hidroalcohólico o solución hidroalcohólica que contiene un potenciador de la penetración, un vehículo acuoso, un vehículo alcohólico y un agente gelificante, siendo dicho potenciador de la penetración isopropil miristato.

10 2. Uso, según la reivindicación 1, en el que se pueden administrar a la paciente por día de 0,25 2,0 mg/mama, de manera preferente de 0,5 a 1,0 mg/mama de dicho 4-hidroxitamoxifeno.

15 3. Uso, según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho gel hidroalcohólico o solución hidroalcohólica comprenden un agente neutralizante.

4. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho 4-hidroxitamoxifeno se formula en un gel hidroalcohólico, en el que dicho gel hidroalcohólico comprende:

- 20 a) 0,01% a 1%, de manera preferente aproximadamente de 0,01% a 0,20% en peso de 4-hidroxitamoxifeno,
b) 0,5% a 2% en peso de isopropil miristato,
c) 60% a 75% en peso de alcohol absoluto,
25 d) 25% a 40% en peso de vehículo acuoso,
e) 0,5% a 5% en peso de agente gelificante,

30 en el que el porcentaje de los componentes es de peso con respecto a peso de la composición.

5. Uso, según la reivindicación 4, en el que dicho 4-hidroxitamoxifeno constituye 0,01%; 0,02%; 0,03%; 0,04%; 0,05%; 0,06%; 0,07%; 0,08%; 0,09%; 0,10%; 0,11%; 0,12%; 0,13%; 0,14%; 0,15%; 0,16%; 0,17%; 0,18%; 0,19% ó 0,20% en peso de la composición.

35 6. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, en el que dicho isopropil miristato constituye 0,5%; 0,6%; 0,7%; 0,8%; 0,9%; 1,0%; 1,1%; 1,2%; 1,3%; 1,4%; 1,5%; 1,6%; 1,7%; 1,8%; 1,9% ó 2,0% en peso de la composición.

40 7. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que dicho alcohol es etanol o isopropanol, y constituye en forma absoluta de 60% a 75% en peso de la composición.

8. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que dicho vehículo acuoso es una solución tamponada con fosfato, y constituye de 25% a 40% en peso de la composición.

45 9. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en el que dicho agente gelificante es ácido poliacrílico, hidroxipropil celulosa u otro derivado de celulosa, y constituye de 0,5% a 5% en peso de la composición.

50 10. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en el que dicho gel hidroalcohólico comprende además un agente neutralizante seleccionado entre hidróxido sódico, hidróxido amónico, hidróxido potásico, arginina, aminometilpropanol, trolamina y trometamina, estando dicho agente neutralizante presente en una proporción agente neutralizante/agente gelificante entre 4:1 y 1:1.

11. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en el que dicho gel hidroalcohólico se envasa en un envase de dosis unitarias o en un recipiente de dosis múltiples con una bomba dosificadora.

55 12. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicha enfermedad benigna de mama es una enfermedad de mama proliferativa.

60 13. Uso, según la reivindicación 12, en el que dicha enfermedad de mama proliferativa se selecciona entre adenosis, quistes, ectasia de conductos mamarios, fibroadenoma, enfermedad fibroquística, fibrosis, hiperplasia y metaplasia.

14. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicha enfermedad benigna de mama tiene un componente relacionado con el estrógeno.

65 15. Uso de 4-hidroxitamoxifeno para la preparación de un medicamento para la prevención de una enfermedad benigna de mama, en el que dicha enfermedad benigna de mama es diferente de la ginecomastia, en el que dicho medicamento se encuentra en una forma adecuada para la administración percutánea, y en el que dicho 4-hidroxitamoxifeno

ES 2 306 111 T3

se formula en un gel hidroalcohólico o solución hidroalcohólica que contiene un potenciador de la penetración, un vehículo acuoso, un vehículo alcohólico y un agente gelificante, siendo dicho potenciador de la penetración isopropil miristato.

- 5 16. Uso, según la reivindicación 15, para una paciente en riesgo de desarrollar cáncer de mama, por ejemplo una paciente premenopáusica.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1: Representación del metabolismo del tamoxifeno

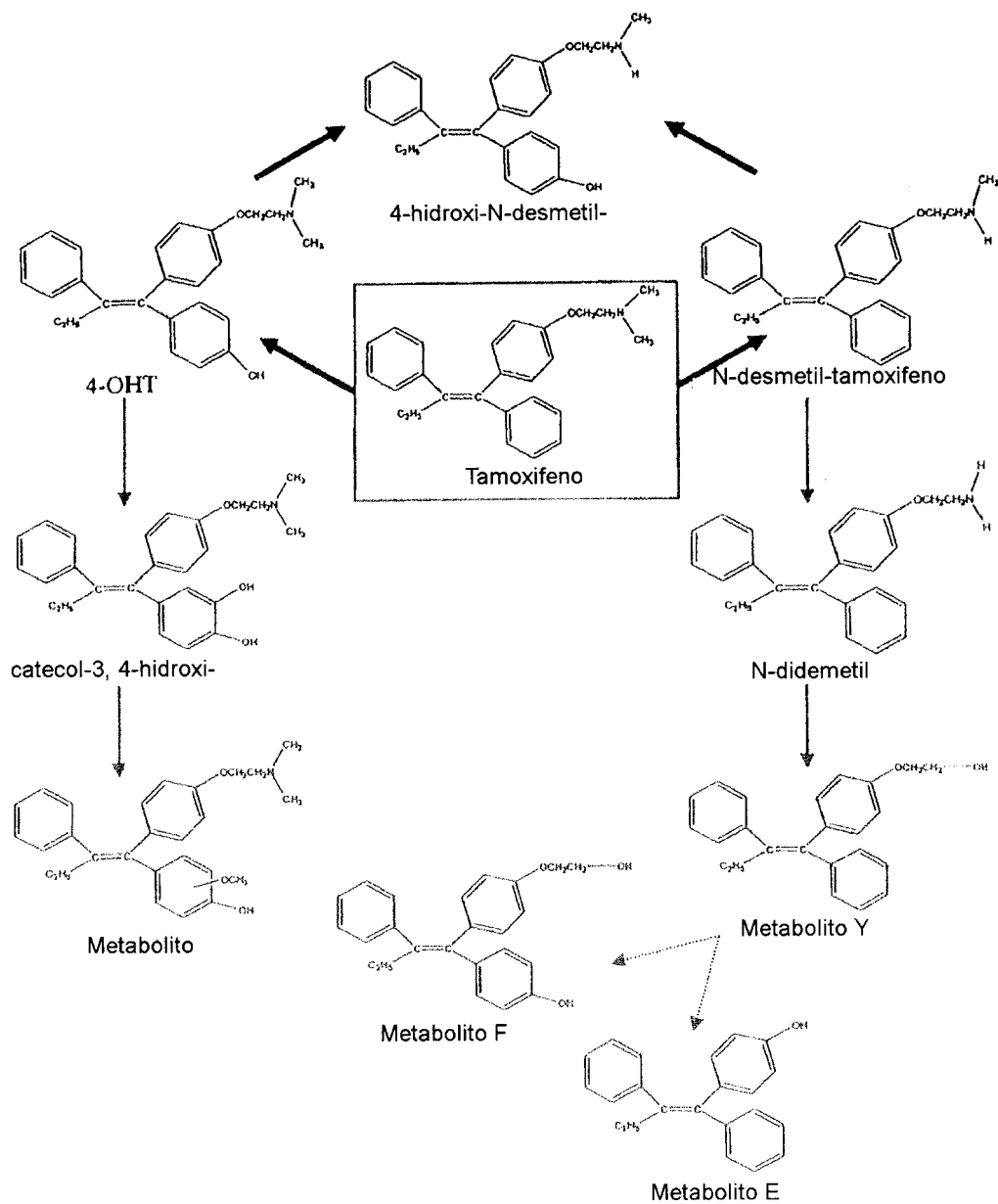


Figura 2: Media \pm SD de concentración en plasma de 4-hidroxitamoxifeno en mujeres sanas después de la última administración cutánea (día 25 del segundo ciclo)

