



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 563**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05803579 .1**

96 Fecha de presentación : **13.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1799201**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

54 Título: **Formulaciones de gel de 4-hidroxitamoxifeno.**

30 Prioridad: **14.10.2004 EP 04292447**
23.12.2004 US 638359 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

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

72 Inventor/es: **Masini-Eteve, Valérie**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 318 563 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

Formulaciones de gel de 4-hidroxitamoxifeno.

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y geles que contienen 4-hidroxitamoxifeno y a métodos que los usan.

10 El compuesto 4-hidroxitamoxifeno (de ahora en adelante referido como 4-OHT) o 1-[4-(2-N-dimetilaminoetoxi)fenil]-1-(4-hidroxifenil)-2-fenilbut-1-eno, constituye un metabolito activo del compuesto antiestrógenos bien caracterizado, tamoxifeno. Debido a la presencia de un doble enlace entre dos átomos de carbono, el 4-hidroxitamoxifeno existe en dos formas estereoisómeras. Según la bibliografía médica y bioquímica, las formas isómeras del 4-hidroxitamoxifeno se denominan comúnmente como isómeros *cis* y *trans*. Sin embargo, desde una perspectiva puramente química, esta denominación no es rigurosamente exacta debido a 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*). La patente de EE.UU. 2004/013314 a Jay Bua describe formulaciones de gel de 4-OHT que comprenden 20 mg o 57 mg de 4-OHT.

15 La patente de EE.UU. 4 919 937 a Mauvais-Jarvis *et al.*, describe formulaciones de 4-OHT. Sin embargo, estas formulaciones no contienen potenciador de la penetración y se designan específicamente para la coadministración de 4-OHT junto con la progesterona.

20 Se necesitan formulaciones mejoradas que contengan 4-OHT, que sean fáciles de usar para el paciente, con fácil adhesión al tratamiento, especialmente para la distribución de dosis mayores, que permitan la distribución reproducible de 4-OHT con perfiles mejorados de seguridad y efectos sistémicos apropiados. También se necesitan formulaciones tópicas de 4-OHT, que permitan una penetración eficaz del ingrediente activo a través de la piel.

25 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y geles que contienen 4-OHT y métodos para usarlos. Más en particular, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas hidroalcohólicas adecuadas para su aplicación tópica y transdérmica, en la que dichas composiciones contienen 0,205 - 0,950% de 4-hidroxitamoxifeno en peso, basado en el peso total de la composición. Las composiciones de la invención consiguen una distribución muy eficaz de 4-OHT, solo o en asociación con otro medicamento. Además, las composiciones de la invención permiten una adhesión eficaz al tratamiento del paciente, en particular en el caso de que conciernen a dosis mayores (por ej., 1 mg de 4-OHT o más, preferiblemente 2 mg de 4-OHT o más). Las composiciones de la invención también permiten mostrar una exposición sistémica apropiada.

30 La presente invención se refiere, así, a una composición farmacéutica que comprende 4-OHT, al menos un alcohol C2-C6, al menos un agente gelificante, al menos un potenciador de la penetración y un vehículo acuoso.

35 Dicha composición farmacéutica se puede preparar de diversas formas, por ej., un gel, una disolución, una crema, una loción, un spray, una pomada, un aerosol. Preferiblemente, dicha composición farmacéutica es un gel y es adecuada para administración tópica.

40 La terminología "4-OHT" (4-hidroxitamoxifeno) como se usa en la presente memoria, se refiere a 1-[4-(2-N-dimetilaminoetoxi)fenil]-1-(4-hidroxifenil)-2-fenilbut-1-eno. 4-OHT incluye tanto el isómero (Z) como el isómero (E), así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas y no racémicas. Se prefiere el isómero (Z) debido a que es más activo que el isómero (E).

45 Los alcoholes C2-C6 son conocidos en la técnica. Dichos alcoholes incluyen: etanol, propanol, isopropanol (propan-2-ol, n-propanol (propan-1-ol), butanol, butan-1-ol, butan-2-ol, terc-butanol, pentanoles, hexanoles. Se prefiere el etanol, puesto que contribuye eficazmente al paso transdérmico de 4-OHT por evaporación rápida en contacto con la piel.

50 Los agentes gelificantes son conocidos en la técnica. La terminología "agente gelificante" se refiere en general a un compuesto, posiblemente de naturaleza polimérica, con la capacidad de formar un gel cuando se pone en contacto con un disolvente específico, por ej., agua. Los agentes gelificantes hacen posible aumentar la viscosidad de las composiciones farmacéuticas según la invención, pero también pueden actuar como agentes solubilizantes. Los ejemplos de agentes gelificantes incluyen polímeros aniónicos tales como polímeros a base de ácido acrílico (incluyendo polímeros de poli(ácido acrílico), por ej., CARBOPOL® por B. F. Goodrich Specialty Polymers and Chemicals Division of Cleveland, Ohio), derivados de celulosa, poloxámeros y poloxaminas, más precisamente, Carbómeros o polímeros a base de ácido acrílico, por ej., Carbopol® 980 ó 940, 981 ó 941, 1.382 ó 1.382, 5.984, 2.984, 934 ó 934P (Carbopol® son normalmente polímeros de ácido acrílico reticulados con alil sacarosa o alilpentaeritritol), Pemulen TR1® o TR2®, Ultrez Synthalen CR, etc.); derivados de celulosa tales como: carboximetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxietilcelulosas, etilcelulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas y similares y mezclas de los mismos; poloxámeros o copolímeros de polietileno y polipropileno tales como Lutrol® grado 68 ó 127, poloxaminas y otros agentes gelificantes tales como: quitosán, dextrano, pectinas y gomas naturales. Todos estos agentes gelificantes, solos o en asociación, pueden usarse en la composición farmacéutica según la invención. Los compuestos celulósicos, incluyendo carboximetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxietilcelulosas, etilcelulosas,

ES 2 318 563 T3

hidroximetilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas y mezclas de los mismos, se prefieren en particular en el contexto de la presente invención.

5 Los potenciadores de la penetración también son conocidos en la técnica. Un “potenciador de la penetración” es generalmente un agente que se sabe que acelera la distribución del fármaco o principio activo a través de la piel. Estos agentes también se han referido como acelerantes de la penetración, adyuvantes y activadores de la absorción. Esta clase de agentes incluye aquéllos con diversos mecanismos de acción incluyendo los que tienen la función de mejorar la solubilidad y difusibilidad del fármaco y los que mejoran la absorción transdérmica cambiando la capacidad de la capa córnea para retener la humedad, suavizando la piel, mejorando la permeabilidad de la piel, actuando como auxiliares de la penetración o abridores de los folículos capilares o cambiando temporalmente el estado de la piel como capa límite. El potenciador de la penetración, dentro del contexto de la presente invención, puede ser un derivado funcional de un ácido graso, que incluye modificaciones isostéricas de ácidos grasos o derivados no ácidos del grupo funcional carboxílico de un ácido graso o modificaciones isostéricas del mismo. En una realización, el derivado funcional de un ácido graso es un ácido alcanoico insaturado en que el grupo -COOH está sustituido con un derivado funcional del mismo, tal como: alcoholes, polioles, amidas y derivados sustituidos del mismo. La terminología “ácido graso” significa un ácido graso que tiene de cuatro (4) a veinticuatro (24) átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de potenciadores de la penetración incluyen ácidos grasos C8-C22 tales como: ácido isoesteárico, ácido octanoico y ácido oleico; alcoholes grasos C8-C22 tales como alcohol oleílico y alcohol láurico, ésteres alquílicos inferiores de ácidos grasos C8-C22 tales como: oleato de etilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo y laurato de metilo; ésteres dialquílicos (inferiores) de diácidos C6-C8 tales como adipato de diisopropilo; monoglicéridos de ácidos grasos C8-C22 tales como monolaurato de glicerilo, polietilenglicol éter del alcohol tetrahidrofurfurílico; polietilenglicol, propilenglicol; éteres de glicol incluyendo éter monoetílico de dietilenglicol; éter monometílico de dietilenglicol; éteres alquilarílicos de poli(óxido de etileno); éteres monometílicos de poli(óxido de etileno); éteres dimetílicos de poli(óxido de etileno); dimetilsulfóxido; glicerol; acetato de etilo; éster acetoacético; pirrolidonas y N-alquilpirrolidona, terpenos; hidroxiácidos; urea; aceites esenciales y mezclas de los mismos. Ejemplos preferidos incluyen miristato de isopropilo. Todos estos potenciadores de la penetración se pueden usar bien solos o en asociación, por ej., asociación de dos o tres potenciadores de la penetración diferentes.

10 Los vehículos acuosos son conocidos en la técnica. Según otro aspecto de la invención, dicho vehículo acuoso comprende, además de agua, ingredientes útiles para ajustar el pH, por ejemplo al menos un agente tampón. Los agentes tampón, especialmente agentes tampón farmacológicamente aceptables, son conocidos en la técnica. En un aspecto, dicho vehículo acuoso comprende al menos un tampón, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en tampones de citrato, por ej., citrato de sodio y/o citrato de potasio; tampones tris, por ej., tris-maleato; tampones de fosfato, incluyendo tampones de tipo Sorensen, fosfato dibásico o monobásico, por ej., fosfato dibásico o monobásico de sodio.

15 En otro aspecto, la composición farmacéutica de la invención comprende además una base. Ventajosamente, dicha base es preferiblemente farmacéuticamente aceptable y se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: trietanolamina, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, arginina, aminometilpropanol o trometamina y mezclas de los mismos. En el caso de que el pH de dicha composición farmacéutica no esté optimizado para administración transdérmica, por ej., en el caso de que el agente gelificante comprenda al menos un polímero a base de ácido acrílico, dicha base contribuye a la neutralización de dicha composición farmacéutica, para aplicación tópica sobre la piel del ser humano. Además, dicha base (neutralizante) permite el hinchamiento óptimo de las cadenas poliméricas durante la neutralización de las cargas y la formación de sales poliméricas. Especialmente cuando dicho agente gelificante comprende un polímero a base de ácido acrílico, dicha base comprende preferiblemente trietanolamina. También permite que se consiga una viscosidad óptima en la composición farmacéutica según la invención. El experto sabría como elegir una cantidad adecuada de dicha base en la composición, especialmente con respecto a la naturaleza de dicho agente gelificante presente en la misma y el contenido en alcohol de la composición, para alcanzar el pH final deseado en la composición. Por ejemplo, con carbómeros y/o si hay un alto contenido en alcohol, se puede usar trometamina y/o NaOH como base, en cantidades elegidas para alcanzar el pH final deseado en la composición. La proporción de base/agente gelificante está preferiblemente entre 10:1 y 0,1:1, más preferiblemente entre 7:1 y 0,5:1 y aún más preferiblemente entre 4:1 y 1:1.

20 A menos que se indique de otro modo, los porcentajes (%) se refieren a cantidades en peso, basadas en el peso total de la composición. Las cantidades de alcohol(es) en la presente memoria se refieren a contenido en alcohol absoluto, por ej., contenido en etanol absoluto.

25 Según un aspecto, dicha composición farmacéutica comprende 0,205-0,950%, preferiblemente 0,210-0,900%, más preferiblemente 0,215-0,800%, incluso más preferiblemente 0,220-0,750%, incluso más preferiblemente 0,220-0,700%, incluso más preferiblemente 0,220-0,600%, incluso más preferiblemente 0,220-0,500%, incluso más preferiblemente 0,220-0,400%, lo más preferiblemente 0,220-0,350% de 4-OHT.

30 Según otro aspecto de la invención, dicha composición farmacéutica comprende 40-80%, preferiblemente 45-75%, más preferiblemente 50-75%, aún más preferiblemente 55-75%, lo más preferiblemente 60-75% de al menos un alcohol.

35 Según otro aspecto de la invención, dicho alcohol C2-C6 se selecciona del grupo que consiste en: etanol, propan-1-ol y propan-2-ol y mezclas de los mismos. Preferiblemente dicho alcohol C2-C6 comprende etanol.

ES 2 318 563 T3

Según otro aspecto de la invención, dicha composición farmacéutica comprende 0,1-5,0%, preferiblemente 0,15-4,5%, más preferiblemente 0,2-4,0%, incluso más preferiblemente 0,25-3,5%, incluso más preferiblemente 0,3-3,0%, incluso más preferiblemente 0,4-2,5%, aún más preferiblemente 0,5-2,0%, lo más preferiblemente aproximadamente 0,5-1,5% de al menos un agente gelificante.

5 Según otro aspecto de la invención, dicha agente gelificante comprende al menos uno seleccionado del grupo de compuestos celulósicos, incluyendo ésteres de celulosa y derivados (derivados celulósicos tales como: carboximetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxietilcelulosas, etilcelulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas y similares) y mezclas de los mismos. Preferiblemente, dicho agente gelificante se selecciona de: carboximetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxietilcelulosas, etilcelulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas y mezclas de los mismos. Lo mas preferiblemente, dicho agente gelificante comprende hidroxipropilcelulosa, por ej., Klucel. Según otro aspecto de la invención, dicha composición farmacéutica comprende 0,1-5,0%, más preferiblemente 0,15-4,5%, más preferiblemente 0,2-4,0%, incluso más preferiblemente 0,25-3,5%, incluso más preferiblemente 0,3-3,0%, incluso más preferiblemente 0,4-2,5%, aún más preferiblemente 0,5-2,0%, lo más preferiblemente aproximadamente 0,5-1,5% de al menos un potenciador de la penetración.

Según otro aspecto de la invención, dicha composición farmacéutica comprende 0,4-2,0%, preferiblemente 0,5-1,9%, más preferiblemente 0,5-1,8%, incluso más preferiblemente 0,5-1,7%, incluso más preferiblemente 0,5-1,6%, incluso más preferiblemente 0,5-1,5%, incluso más preferiblemente 0,6-1,4%, incluso más preferiblemente 0,7-1,3%, aún más preferiblemente 0,8-1,2%, lo más preferiblemente aproximadamente 0,9-1,1% o 1,0% de miristato de isopropilo.

Las composiciones según la invención pueden incluir diversos potenciadores de la penetración.

25 Según otro aspecto de la invención, dicha composición farmacéutica comprende 20-50%, preferiblemente 20-40% de un vehículo acuoso.

Según otro aspecto de la invención, dicho vehículo acuoso comprende preferiblemente al menos un tampón, especialmente un tampón de fosfato.

30 En otro aspecto de la invención, el pH de la composición farmacéutica es preferiblemente 7-11, más preferiblemente 7,5-10,5, incluso más preferiblemente 8,0-10,0, aún más preferiblemente 8,5-10,0, lo más preferiblemente aproximadamente 8,5-9,5.

35 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,205-0,950% de 4-OHT,
- 40-80% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 40 - 0,1-5,0% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa.
- 0,1-5,0% de al menos un potenciador de la penetración,
- 45 - 20-50% de un vehículo acuoso.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 50 - 0,210-0,900% de 4-OHT,
- 40-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,15-4,5% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 55 - 0,15-4,5% de al menos un potenciador de la penetración,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

60 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,215-0,800% de 4-OHT,
- 65 - 45-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,2-4,0% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,

ES 2 318 563 T3

- 0,2-4,0% de al menos un potenciador de la penetración,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

5

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,220-0,750% de 4-OHT,
- 45-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,25-3,5% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,25-3,5% de al menos un potenciador de la penetración,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

10

15

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,220-0,700% de 4-OHT,
- 50-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,3-3,0% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,3-3,0% de al menos un potenciador de la penetración,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

20

25

30

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,220-0,600% de 4-OHT,
- 60-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,4-2,5% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,4-2,5% de al menos un potenciador de la penetración,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

35

40

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,220-0,500% de 4-OHT,
- 60-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,5-2,0% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,5-2,0% de al menos un potenciador de la penetración,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

45

50

55

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,220-0,400% de 4-OHT,
- 60-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,5-1,5% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,5-1,5% de al menos un potenciador de la penetración,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

60

65

ES 2 318 563 T3

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,220-0,350% de 4-OHT,
- 60-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,5-1,5% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,5-1,5% de al menos un potenciador de la penetración,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,205-0,950% de 4-OHT,
- 40-80% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,1-5,0% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,4-2,0% de miristato de isopropilo,
- 20-50% de un vehículo acuoso.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,210-0,900% de 4-OHT,
- 40-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,15-4,5% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,5-1,8% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,215-0,800% de 4-OHT,
- 45-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,2-4,0% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,6-1,4% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,220-0,750% de 4-OHT,
- 45-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,25-3,5% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,5-1,5% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

ES 2 318 563 T3

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,220-0,700% de 4-OHT,
- 50-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,3-3,0% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,6-1,4% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,220-0,600% de 4-OHT,
- 60-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,4-2,5% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,7-1,3% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,220-0,500% de 4-OHT,
- 60-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,5-2,0% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,8-1,2% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,220-0,400% de 4-OHT,
- 60-75% de al menos un alcohol C2-C6, preferiblemente etanol,
- 0,5-1,5% de al menos un agente gelificante, preferiblemente hidroxipropilcelulosa,
- 0,9-1,1% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- 0,220-0,350% de 4-OHT,
- 60-75% de etanol,
- 0,5-1,5% de hidroxipropilcelulosa,
- 0,4-2,0% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de un vehículo acuoso.

Adicionalmente, dicha composición farmacéutica puede comprender aditivos farmacéuticos normales incluyendo: sal(es), emoliente(s), estabilizante(s) antimicrobiano(s), fragancia(s) y/o propelente(s). Dicha composición farmacéutica también puede incluir al menos un ingrediente activo más.

La invención también proporciona un gel útil para distribución transdérmica o transcutánea, que comprende dicha composición farmacéutica según la invención. Así, la invención también se refiere a un gel hidroalcohólico que contiene 4-OHT.

ES 2 318 563 T3

Según otra realización, la presente invención proporciona un paquete de dosis, paquete de dosis única o paquete de múltiples dosis, que contiene dicha composición farmacéutica o dicho gel hidroalcohólico. Ventajosamente, dicho acondicionamiento de dicha composición farmacéutica hace que la aplicación sea más fácil para un paciente. Así, estas formas de envasado pueden reflejar el programa de aplicación, por ej., administración diaria o semanal.

Según otra realización, se proporciona un dispensador, por ej., con bomba de mano o válvula, que contiene dicha composición farmacéutica o dicho gel hidroalcohólico. Dichos dispensadores permiten flexibilidad en la dosis administrada, como una función de la cantidad de composición que se tiene que aplicar.

Según una realización, dichos paquetes o dispensadores pueden estar acompañados por una nota dando instrucciones para su uso.

Las composiciones farmacéuticas, geles, paquetes y envases de la invención son útiles para tratar diversas afecciones y/o trastornos.

La terminología “tratar” o “tratamiento” como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier tratamiento de una afección, trastorno o enfermedad en mamíferos e incluye, pero no está limitado a: evitar que tenga lugar la afección, trastorno o enfermedad en un individuo que puede estar predispuesto a la afección, trastorno o enfermedad, pero que aún no se ha diagnosticado que tiene la afección, trastorno o enfermedad, inhibir la afección, trastorno o enfermedad, por ejemplo, deteniendo el desarrollo de la afección, trastorno o enfermedad; aliviar la afección, trastorno o enfermedad, por ejemplo, causando la regresión de la afección, trastorno o enfermedad o aliviando la afección causada por la enfermedad o trastorno, por ejemplo, deteniendo los síntomas de la enfermedad o trastorno.

La terminología “evitar” o “prevención” en relación con una afección, trastorno o enfermedad significa que no se produce desarrollo de la afección, trastorno o enfermedad si ninguna hubiera tenido lugar o que no se produce más desarrollo de la afección, trastorno o enfermedad si ya se hubiera desarrollado la afección, trastorno o enfermedad.

En particular las composiciones farmacéuticas, geles, paquetes y envases de la invención son útiles para:

- *tratar y/o prevenir afecciones que implican tejido mamario denso*. Los tejidos mamarios de alta densidad son un vaticinador de riesgo de cáncer de mama y compromete sensibilidad mamográfica, que es un problema principal para la detección y diagnóstico del cáncer. Dicho tejido mamario denso puede ser difuso o nodular;
- *tratar y/o prevenir enfermedades mamarias benignas*. Enfermedad mamaria benigna se refiere en general a una constelación de aberraciones no malignas comunes en el tejido mamario. Estas aberraciones incluyen numerosas lesiones con características histológicas bien definidas y se pueden clasificar como proliferativas o no proliferativas. Las enfermedades de mama benignas, ejemplares, tratables por los presentes métodos incluyen: adenosis, quistes, ectasia de conductos, fibroadenoma, fibrosis, hiperplasia, metaplasia y otros cambios fibroquísticos. Cada una de estas enfermedades, con frecuencia referidas como “cambios” o “afecciones” debido a su prevalencia, tiene características histológicas y clínicas bien definidas. “Adenosis” se refiere a enfermedad glandular generalizada de la mama. Implica típicamente un aumento de tamaño de los lóbulos de la mama, que contienen más glándulas de lo normal. En la “adenosis esclerosante” o “adenosis fibrosa” los lóbulos aumentados de tamaño se deforman por tejido fibroso de tipo cicatriz. Los “quistes” son sacos anormales llenos de material fluido o semisólido y revestidos por células epiteliales mamarias, que se desarrollan de estructuras lobulares. Empiezan como fluido en exceso en el interior de las glándulas mamarias, pero pueden crecer a proporciones que estiren el tejido mamario circundante causando dolor. Los “fibroquistes” son lesiones quísticas restringidas por o situadas dentro de, una cantidad llamativa de tejido conjuntivo fibroso. “Ectasia de conductos” se refiere a una dilatación de los conductos mamarios por partículas de lípidos y celulares. La ruptura de los conductos induce la infiltración por granulocitos y células plasmáticas. “Fibroadenoma” se refiere a tumores benignos que proceden del epitelio glandular y contienen un estroma notable de fibroblastos proliferantes y tejido conjuntivo. “Fibrosis” se refiere simplemente a una prominencia de tejido fibroso en la mama. “Hiperplasia” se refiere a un sobrecrecimiento de células, en el caso de que varias capas de células revistan la membrana basal, sin formación de tumores. La hiperplasia aumenta el volumen de tejido mamario. En la “hiperplasia epitelial” están implicadas las células que revisten los conductos de la mama y los lóbulos, dando lugar a las terminologías “hiperplasia de los conductos” e “hiperplasia lobular”. Basado en una determinación histológica, la hiperplasia puede ser caracterizada como “normal” o “atípica”. “Metaplasia” se refiere a un fenómeno en que un tejido diferenciado de un tipo se transforma en un tejido diferenciado de otro tipo. La metaplasia con frecuencia resulta de un cambio del entorno y permite que las células se resistan mejor al cambio;
- *prevenir y/o tratar cicatrices*, incluyendo cicatrización excesiva, cicatrices queloides y cicatrices hipertróficas. “Cicatriz excesiva” o “cicatrización excesiva” se refiere en general a sobrecrecimientos de tejido fibroso denso que resultan de la curación anormal de heridas. Las cicatrices excesivas han crecido más de lo necesario para la curación normal de heridas y se caracterizan por una sobreproducción de células, colágeno y/o proteoglicano. “Cicatrices queloides” son cicatrices excesivas en que el tejido fibroso denso se extiende más allá de los límites de la herida o incisión original y no retrocede normalmente espontáneamente. Determinar si una cicatriz es un queloide puede ser difícil, puesto que los queloides se parecen con frecuencia superficialmente a otras cicatrices hipertróficas. Sin embargo, los queloides presentan características his-

ES 2 318 563 T3

tológicas que los distinguen. Una de tales características es el nódulo de colágeno, que contiene una alta densidad de fibroblastos y fibrillas de colágeno unidireccionales en una orientación altamente organizada y distinta. Adicionalmente, los queloides presentan una rica vasculatura, una alta densidad celular mesenquimatosas y una capa de células epidérmicas espesada. “Cicatrices hipertróficas” son cicatrices excesivas en que el tejido fibroso denso no se extiende más allá de los límites de la herida o incisión original. Tienden a ser más anchos de lo necesario para que tenga lugar la curación normal de la herida. Histológicamente, las cicatrices hipertróficas presentan fibras de colágeno más organizadas que los queloides y matriz mucoide escasa. Las lesiones hipertróficas están caracterizadas por haces de tejido distribuidos al azar que consisten en matriz extracelular orientada uniaxialmente y células;

- *tratamiento de la ginecomastia*, La ginecomastia es una afección clínica común, que se presenta con frecuencia de manera secundaria en un trastorno subyacente, representando la proliferación benigna y a veces dolorosa de tejido mamario en chicos jóvenes y hombres adultos;

- *prevenir y/o tratar el cáncer de mama*, especialmente el cáncer de mama no invasivo;

- *tratamiento de la mastalgia*. La mastalgia también denominada “mastodinia” o dolor de las mamas constituye el problema de mama más común por el que las mujeres consultan a profesionales habilitados médicos generales. Su importancia varía, pero la mastalgia puede ser tan prolongada e intensa como para interferir con las actividades diarias normales e incluso para dejar incapacitados a los individuos aquejados. La mastalgia se puede clasificar según tres fuentes generales de dolor: (1) dolor mamario cíclico, (2) dolor mamario no cíclico y (3) dolor extramamario. La mastalgia cíclica resulta del aumento fisiológico del tamaño de las mamas causado por cambios vasculares que dependen de los estrógenos, durante la fase luteal del ciclo menstrual y afecta a la mayoría de las mujeres premenopáusicas. La mastalgia cíclica también puede suceder en mujeres posmenopáusicas en tratamiento sustitutivo con estrógenos, con un efecto dependiente de la dosis. “Mastalgia no cíclica”, como sugiere su nombre, se refiere a dolor en la mama que no está relacionado con el ciclo menstrual. Una serie de condiciones dan lugar a mastalgia no cíclica, incluyendo adenosis esclerótica, síndrome de Tietz y, rara vez, cáncer de mama. Finalmente, la mastalgia extramamaria incluye dolor de las mamas que se proyecta a la mama desde otras fuentes, como ocurre, por ejemplo, cuando un paciente siente dolor de los músculos o las costillas que hay debajo de las mamas.

Las presentes composiciones farmacéuticas y geles se pueden usar también en “tratamiento asociado” con un agente activo más.

En otro aspecto, la invención también se refiere al uso del gel o la disolución según la invención para la preparación de un producto medicinal para aplicación transdérmica para el tratamiento de, al menos, una de las indicaciones ya mencionadas.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento.

En una realización, dicho método comprende la etapa de administrar 4-OHT tópicamente, a un individuo con necesidad del mismo.

Según un aspecto, la composición farmacéutica o el gel de la presente invención se aplica en una mama o en ambas o sobre la cicatriz, dependiendo de la indicación.

La dosis de 4-OHT se puede ajustar por el experto en la materia. Cuando se aplica sobre la piel de la mama, ésta puede ser 0,50-3,0 mg/día/mama, preferiblemente 0,60-2,5 mg/día/mama, más preferiblemente 0,75-2,3 mg/día/mama, incluso más preferiblemente 1,0-2,0 mg/día/mama.

Idealmente, la dosis única de la composición (gel) es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,5 gramos, que representa el intervalo aproximado de linealidad farmacéutica con los geles inventivos. Se encontró que por encima de 3,5 gramos, la adhesión del paciente al tratamiento además de la variabilidad farmacocinética llega a ser limitante. Por otra parte, con menos de aproximadamente 0,5 gramos, la farmacocinética llega a ser no lineal. Más preferiblemente, la dosis única de gel es más de aproximadamente 0,75 gramos o incluso más de aproximadamente 1 gramo.

En el caso de una cicatriz, la dosis puede ser 0,25-3,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, preferiblemente 0,5-2,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, más preferiblemente 1,0-2,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la invención son particularmente útiles para los pacientes, especialmente mujeres, hasta el punto que permiten una adhesión al tratamiento fácil y reproducible, especialmente en el caso de que conciernan a dosis mayores. Por dosis mayores se entiende en la presente memoria, dosis de 1 mg de 4-OHT o más, preferiblemente dosis de 2 mg de 4-OHT o más.

Para tales dosis mayores de 4-OHT, la cantidad real de gel distribuida al paciente es más apropiada, con independencia de la superficie de piel usada para la aplicación (por ej., tamaño de la mama). En otras palabras, en gran parte, la adhesión del paciente al tratamiento no dependerá del área de piel usada para la aplicación (por ej., tamaño de la mama o cicatriz). Por contraste, con otras formulaciones menos concentradas, la dosis distribuida realmente al paciente dependería del área de piel usada para la aplicación y así se pondría en peligro la adhesión apropiada al tratamiento.

ES 2 318 563 T3

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar dicha composición farmacéutica o gel según la invención.

En un aspecto, dicho procedimiento comprende la etapa de preparar una mezcla que contenga al menos un alcohol C2-C6 y al menos un potenciador de la penetración.

En otro aspecto, dicho procedimiento comprende la etapa de añadir 4-OHT en la cantidad deseada y mezclar.

En otro aspecto, dicho procedimiento comprende la etapa de añadir al menos un agente gelificante y mezclar.

En otro aspecto, dicho procedimiento comprende la etapa de añadir al menos un vehículo acuoso y mezclar.

En otro aspecto, dicho procedimiento comprende las etapas de:

- preparar una mezcla que contenga al menos un alcohol C2-C6 y al menos un potenciador de la penetración;
- añadir 4-OHT en la cantidad deseada y mezclar;
- añadir al menos un agente gelificante y mezclar de nuevo y
- añadir al menos un vehículo acuoso y mezclar de nuevo.

El experto conoce dichas etapas y técnicas correspondientes y, por lo tanto, sabría como proceder para llevar a cabo dicho procedimiento.

Las ventajas de la invención llegarán a ser evidentes a partir de los siguientes ejemplos, que se dan a continuación como simples ilustraciones y no son limitantes.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otro modo, técnicas convencionales de farmacología y productos farmacéuticos, que estén dentro de la destreza de la técnica.

Ejemplos

Las composiciones que comprenden 57 mg o 114 mg de 4-OHT no están incluidas en el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Preparación de composiciones farmacéuticas (geles)

Se prepararon diferentes composiciones farmacéuticas:

Ingrediente	Cantidad por 100 g de gel		
	57 mg de Gel de 4-OHT: 0,057% de 4-OHT	114 mg de Gel de 4-OHT: 0,114% de 4-OHT	228 mg de Gel de 4-OHT: 0,228% de 4-OHT
4-Hidroxitamoxifeno	0,057 g	0,114 g	0,228 g
Etanol absoluto EP-USP	66,5 g	66,5 g	66,5 g
Miristato de isopropilo, EP-USP	1	1 g	1 g
Hidroxipropilcelulosa, EP-USP	1,5 g	1,5 g	1,5 g
Tampón de Fosfato (pH 7, diluido 1:4)	q. s. 100 g	q. s. 100 g	q. s. 100 g

EP: Farmacopea Europea; USP: Farmacopea de EE.UU., (por sus siglas en inglés).

Las composiciones que contienen 4-OHT se preparan según un procedimiento de mezclamiento en multietapas.

ES 2 318 563 T3

En general, se mezclan el potenciador de la penetración (en la presente memoria, miristato de isopropilo) y el alcohol (en la presente memoria, etanol); después se añade a la mezcla 4-OHT en la cantidad deseada, que después se combina con hidroxipropilcelulosa (Klucel HF). Al final del procedimiento, se mezcla la preparación con el vehículo acuoso (en la presente memoria una disolución acuosa tamponada). El producto terminado se transfiere por turbina al sistema envase/cierre. Puesto que el fármaco producto es ligeramente sensible, las etapas que implican al fármaco se llevan a cabo bajo luz inactiva.

- Preparación de un tampón acuoso de fosfato, pH 7: Para un lote de 1.000 g de tampón acuoso a pH 7, se pesan 0,85 g de KH_2PO_4 y 3,46 g de Na_2HPO_4 y se diluye con 1.000 g de agua purificada. Se mezcla la disolución en un mezclador portátil durante al menos 10 minutos.

- Se comprueba el tanque mezclador primario para asegurar que se han realizado los procedimientos de limpieza apropiados.

- Se añade el alcohol al tanque mezclador a un vacío de 8×10^4 Pa (800 mbar) sin mezclamiento.

- Se carga el tanque con miristato de isopropilo. Se enjuaga el envase del excipiente con alcohol.

- Se encienden las luces inactivas y se apagan las luces de la habitación.

- Se carga el 4-OHT en el tanque mezclador y se enjuaga el envase con alcohol.

- Se mezcla la disolución durante 20 minutos, a 209 rad/s (2.000 rpm) para la turbina y a 4 rad/s (40 rpm) para el rascador.

- Se carga el tanque mezclador con hidroxipropilcelulosa (Klucel HF) bajo 8×10^4 Pa (800 mbar) de vacío, con la turbina a 209 rad/s (2.000 rpm). La turbina se detiene al final de la operación.

- Se mezcla el material durante 20 minutos, usando el modo alternado:

☐ Turbina a 209 rad/s (2.000 rpm) durante 20 segundos y 63 rad/s (600 rpm) durante 20 segundos.

☐ Rascador: 4 rad/s (40 rpm).

- Se detiene la turbina al final de la operación.

- Se transfiere el tampón de fosfato al tanque mezclador a 8×10^4 Pa (800 mbar) de vacío y con el rascador a 4 rad/s (40 rpm).

- Se mezcla el producto durante 20 minutos usando el modo alternado:

☐ Turbina: 209 rad/s (2.000 rpm) durante 20 segundos y 63 rad/s (600 rpm) durante 20 segundos.

☐ Rascador: 4 rad/s (40 rpm).

- Se detiene la turbina al final de la operación.

- Se pone gradualmente el tanque mezclador hasta 1×10^4 Pa (100 mbar) de vacío;

☐ 1ª etapa: $2,5 \times 10^4$ Pa (250 mbar)

☐ 2ª etapa: $1,5 \times 10^4$ Pa (150 mbar)

☐ 3ª etapa: $1,0 \times 10^4$ Pa (100 mbar)

- Mantener el vacío a $1,0 \times 10^4$ Pa (100 mbar) durante 2 minutos con el rascador a 4 rad/s (40 rpm).

- Se mezcla el producto durante 10 minutos con el rascador a 4 rad/s (40 rpm). Se detiene el rascador al final de la operación.

- Se transfiere el gel a un tanque de acero inoxidable con una tapa mediante turbina de extracción para evitar la introducción de aire adicional.

- El muestreo se hace mientras se está realizando la transferencia.

Los geles así obtenidos son estables, incoloros y transparentes a ligeramente opalescentes.

ES 2 318 563 T3

Ejemplo 2

Estudios de absorción in vitro

5 *Material y métodos*

Geles de 4-OHT

10 Se usó 4-OHT radiomarcado (^3H) en la preparación de composiciones farmacéuticas, como se describió anteriormente.

Se prepararon composiciones (geles) con concentraciones de 4-OHT de 0,057%, 0,114% y 0,228%.

15 *Absorción dérmica in vitro*

Principio

20 Se estudió cuantitativamente la absorción transdérmica *in vitro* en biopsias de dermatomas ventrales, humanos, puestas en una célula de difusión estática (célula de Franz), que permite poner en contacto la dermis con un líquido de supervivencia (fluido receptor) en que se tiene que dosificar la absorción por la piel.

Célula

25 Se mantiene horizontalmente una biopsia dérmica entre dos partes de la célula, delimitando así dos compartimentos:

- 30 - un compartimento epidérmico está formado por un cilindro de vidrio, con un área definida precisamente de $1,77\text{ cm}^2$, colocada en la parte superior de la piel;
- la otra, dérmica, aplicada a la cara inferior del tegumento, comprende un depósito de volumen fijado que soporta un orificio de recogida lateral,

35 Los dos elementos se ensamblan mediante una grapa.

El compartimento inferior (dérmico) se llena con un líquido receptor constituido por una disolución de cloruro de sodio a 9 g/l, enriquecida con albúmina de suero bovino a 15 g/l.

40 En cada momento puntual, el líquido de supervivencia se muestrea completamente por el orificio de recogida lateral y se reemplaza por líquido fresco. La parte inferior de la célula se termostatiza a 37°C . La homogeneidad de la temperatura y el contenido en el fluido receptor, se mantiene por agitación (agitador magnético).

45 La parte superior (compartimento epidérmico) se abre hacia el exterior, exponiéndose así la superficie epidérmica al aire del laboratorio.

Preparación de biopsias dérmicas de piel de dermatoma, ventral, humana

50 Estas son muestras de piel ventral humana, de cirugía plástica, de donantes blancos. La piel se mantiene a -20°C antes de uso. Se elimina la grasa subdérmica adherente con un bisturí y se lleva la piel a un espesor de aproximadamente 0,5 mm con un dermatomo. Para cada formulación ensayada y cada volumen, se fijaron 12 células de Franz y se distribuyen igualmente 3 muestras de piel de diferentes donantes entre las 12 células.

Protocolo general

55 Normalmente se instalan células de Franz el día antes cargando la formulación que se tiene que estudiar. El compartimento epidérmico se pone en contacto con la atmósfera del laboratorio, se termostatiza el compartimento dérmico a 37°C y se pone en contacto la piel con suero fisiológico albuminado durante aproximadamente 17 horas.

60 La cantidad de gel deseada (5 μl , 10 μl o 20 μl) se aplica con una micropipeta sobre el total de la superficie de la epidermis delimitada por el cilindro de vidrio. El muestreo del líquido contenido en el compartimento dérmico se realiza mediante el orificio de recogida lateral a las 24 h.

65 *Mediciones de radioactividad*

La detección se lleva a cabo por centelleo líquido usando un contador de partículas Packard-tricarb 2900 TR.

ES 2 318 563 T3

Preparación de muestras radioactivas

Las muestras de líquido receptor tomadas del compartimento inferior de las células de difusión se incorporan directamente a 15 ml de cóctel de centelleo líquido (Picofluor 40R, Packard) y se realizó la medición de radioactividad.

Mediciones de radioactividad

Se corrige la proporción de medición, por lo que se refiere a enfriamiento rápido, por el método de la calibración externa, para obtener desintegraciones por minuto (dpm) contadas para la actividad real de cada muestra. El fondo se deduce para cada muestra en cpm. Para cada líquido de centelleo, se establece una curva de enfriamiento rápido específica.

Los resultados se expresan en peso o porcentaje de sustancia encontrada en las muestras con respecto a la cantidad administrada, determinada a partir de las proporciones de medición de calibraciones diluidas adecuadamente.

Protocolo

Para una concentración dada de 4-OHT en la composición y un volumen dado de composición aplicada sobre la piel, se dan resultados promedio que corresponden a 11-12 determinaciones experimentales y se asocian a la desviación estándar (Sd, por sus siglas en inglés).

Resultados

Penetración de 4-OHT in vitro en células de Franz

Valores promedio \pm Sd de cantidades de 4-OHT en líquido receptor a las 24 h.

Formulación	en % de la dosis aplicada		Cantidad en ng	
	<u>promedio</u>	<u>Sd</u>	<u>promedio</u>	<u>Sd</u>
57 mg/5 μ l	0,146	0,068	3,154	1,442
57 mg/10 μ l	0,352	0,224	15,900	10,170
57 mg/20 μ l	0,788	0,371	74,312	35,012
114 mg/5 μ l	0,249	0,244	10,491	10,802
114 mg/10 μ l	0,382	0,255	34,105	23,587
114 mg/20 μ l	0,995	0,762	185,592	144,420
228 mg/5 μ l	0,258	0,170	20,300	13,908
228 mg/10 μ l	0,313	0,180	56,048	33,006
228 mg/20 μ l	0,908	0,603	339,058	224,372

Por ejemplo, en la tabla anterior, "114 mg/10 μ l" significa "aplicación sobre una superficie de piel de 1,77 cm² de 10 μ l de una formulación de gel", en la que dicha formulación de gel contiene 114 mg de 4-OHT por 100 g de gel (0,114% de 4-OHT).

Los resultados anteriores muestran que la cantidad de 4-OHT absorbida está mucho mejor controlada con las composiciones al 0,114% y 0,228% que con la composición al 0,057%, para la misma cantidad de 4-OHT aplicada.

ES 2 318 563 T3

Para la composición al 0,057%, cuando se aumenta 4 veces el volumen de aplicación (de 5 μ l a 20 μ l), el porcentaje de absorción aumenta inesperadamente aproximadamente 5 veces. Esto da como resultado un aumento de 23,5 veces en términos de cantidad de 4-OHT absorbida, aunque la cantidad aplicada de 4-OHT sólo se aumentó 4 veces (habiéndose aumentado el volumen de aplicación de 5 a 20 μ l). En otras palabras, cuando se aumenta 4 veces la cantidad de 4-OHT aplicada, la cantidad absorbida real se multiplica por un factor de 23,5. Como conclusión, con la composición al 0,057%, hay una gran variabilidad en la cantidad de 4-OHT absorbido y la absorción no es lineal con el volumen aplicado. Este efecto disminuye sorprendentemente con las composiciones al 0,114% y 0,228%.

Por ejemplo, con la composición al 0,228%, aumentar 4 veces el volumen de aplicación (de 5 μ l a 20 μ l) da como resultado un aumento más modesto en el porcentaje de absorción de 4-OHT (aproximadamente 3 veces) y el aumento en la cantidad de 4-OHT absorbido es sólo 16,6 veces.

Esta característica es particularmente ventajosa cuando se tienen que aplicar las composiciones de la invención sobre la mama.

El experimento descrito anteriormente muestra que la cantidad de 4-OHT absorbido varía en menor medida como una función del volumen con las composiciones al 0,114% y 0,228%, cuando se compara con la composición al 0,057%.

Todos los experimentos anteriores se llevaron a cabo sobre la misma superficie de piel (1,77 cm²). Por lo tanto, este protocolo (variación del volumen de aplicación de gel para una misma superficie) refleja lo que pasaría cuando se aplicara una misma cantidad de gel sobre superficies variables de piel. Este es precisamente el objetivo cuando se tienen que aplicar las composiciones sobre piel de mama.

Ventajosamente, las composiciones de la invención permiten una adhesión mejorada al tratamiento por el paciente; para aplicar la misma dosis terapéutica (dosis superiores), con las composiciones al 0,228% y las de 0,114%, la cantidad de composición/gel que se tiene que aplicar disminuye, requiriéndose así una aplicación diaria, en vez de cada dos días. Como se podía esperar, se puede ver que la aplicación de la misma cantidad de 4-OHT (bien aplicando 10 μ l de la formulación al 0,114% o aplicación de 5 μ l de la formulación al 0,228%), da como resultado una cantidad similar de 4-OHT absorbido (34 \pm 24 frente a 20 \pm 14; p>0,05, Mann Whitney). Sin embargo, a la vista de que la absorción no aumenta linealmente con un volumen mayor de la formulación al 0,057% como se discutió anteriormente, la aplicación de la misma cantidad de 4-OHT usando 20 μ l de la formulación al 0,057% o usando 10 μ l de la formulación al 0,114%, da como resultado cantidades significativamente diferentes de 4-OHT absorbido (74 \pm 35 frente a 34 \pm 24; p=0,004, Mann Whitney); de manera similar, la aplicación de la misma cantidad de 4-OHT usando 20 μ l de la formulación al 0,057% o usando 5 μ l de la formulación al 0,228%, da como resultado cantidades significativamente diferentes de 4-OHT absorbido (74 \pm 35 frente a 20 \pm 14; p=0,001, Mann Whitney). Así, se puede ver que los pacientes con mamas más pequeñas, que se tienen que aplicar la formulación al 0,057% en una capa espesa (equivalente a 20 μ l por 1,77 cm² célula de Franz), están sobreexpuestos cuando se compara con los pacientes que se aplican la misma formulación en una misma cantidad/volumen en una superficie mayor de piel. Los pacientes con mamas más pequeñas se beneficiarían por lo tanto de las formulaciones según la presente invención, ya que las composiciones de la invención proporcionan mejor adhesión al tratamiento.

Ejemplo 2

Estudios de absorción in vivo

Protocolo

Estos presentes estudios son estudios sin marcar de diversos niveles de dosificación de 4-OHT en 32 mujeres sanas con un ciclo menstrual regular. Las mujeres se aleatorizan a una de las dosis (dosis diarias de 1 mg de 4-OHT para los grupos A y B, 2 mg de 4-OHT para el grupo C o 4 mg de 4-OHT para el grupo D), que aplican a sus mamas cada mañana durante 21 días consecutivos.

Se formula 4-OHT como un gel hidroalcohólico al 0,228% p/p (dosis diarias de 4-OHT estudiadas: 1 mg (grupo B) o 4 mg (grupo D) o como un gel hidroalcohólico al 0,057% p/p (dosis diarias de 4-OHT estudiadas: 1 mg (grupo A) o 2 mg (grupo C)), como se describe en el Ejemplo 1.

El tiempo de concentración máxima de plasma ($t_{m\acute{a}x}$), la concentración máxima de plasma ($C_{m\acute{a}x}$), el área bajo la curva de la concentración de plasma frente al tiempo, hasta 24 horas y hasta la última concentración medible de plasma (AUC_{0-24} y $AUC_{\acute{u}ltimo}$) y extrapolada hasta el infinito ($AUC_{0-\infty}$), se calculan en el día de la última dosis (Día 21).

Resultados

Después de múltiples dosis de cada una de las dosis de 1 mg, 2 mg y 4 mg de 4-OHT, se logra estado estable entre el Día 14 y el Día 20.

ES 2 318 563 T3

La concentración máxima después de la última dosis se logra en promedio a las 12,8; 6,0; 11,8 y 3;5 horas después de la dosificación, respectivamente, para los grupos de las dosis de 1 mg (gel al 0,057%), 1 mg (gel al 0,228%), 2 mg (gel al 0,057%) y 4 mg (gel al 0,228%). Sin embargo, los valores $t_{\text{máx}}$ individuales son altamente variables y oscilan de 0 a 24 horas. La alta variabilidad en $t_{\text{máx}}$ refleja la rectitud de los perfiles de concentración-tiempo (sin picos de concentración claros).

Se proporcionan la $C_{\text{máx}}$ (en pg/ml) y AUC_{0-24} (en pg*h/ml) en las tablas a continuación.

Grupo	A	B	C	D
	1 mg de gel de 4-OHT al 0,057% = 1,76 g de gel	1 mg de gel de 4-OHT al 0,228% = 0,44 g de gel	2 mg de gel de 4-OHT al 0,057% = 3,5 g de gel	4 mg de gel de 4-OHT al 0,228% = 1,76 g de gel
$C_{\text{máx}}$	35±22	20±9	52±32	149±99
AUC 0-24	619±466	383±177	998±653	2.810±1.850
Gel al 0,057% = gel que contiene 4-OHT al 0,057%				
Gel al 0,228% = gel que contiene 4-OHT al 0,228%				

Se pueden hacer los siguientes comentarios sobre estos resultados:

- La absorción de 4-OHT (como se representa por AUC) es proporcional a la dosis entre la dosis de 2 mg y la dosis de 4 mg, teniendo en cuenta la variabilidad (véanse los resultados para el grupo C frente a los del grupo D); puesto que no es posible aplicar una dosis diaria de 4 mg con una única aplicación/día del gel al 0,057%, debido a una cantidad de gel muy grande (7 g en ambas mamas), el gel al 0,228% proporciona ventajosamente una cantidad apropiada de gel y una absorción (2.810 pg*h/ml, grupo D) que es similar a la absorción teórica del gel menos concentrado (2*998 pg*h/ml, dos veces la absorción para el grupo C); esto está de acuerdo con los resultados *in vitro* anteriores, que muestran que para una cantidad adecuada de gel (10 y 5 μ l), se pueden conseguir absorciones similares de 4-OHT entre geles (la absorción es proporcional a la dosis);
- Aunque se observó anteriormente proporcionalidad de la dosis, no hubo inesperadamente linealidad entre las dosis de 1 mg y la de 4 mg de 4-OHT para el gel al 0,228% (2.810 pg*h/ml dividido por 4 \neq 383 pg*h/ml; véanse los resultados para el grupo B frente a los del grupo D; aunque la dosis para el grupo D es 4 veces la del grupo B, la absorción para el grupo D no es 4 veces la del grupo B); esto está de acuerdo con los datos *in vitro* que muestran la influencia de la cantidad de gel sobre la absorción, demostrando que las cantidades excesivas de gel influyen en la absorción de una manera no lineal; sin embargo, en el presente caso, la cantidad de gel aplicada en las mamas no es excesiva; así estos datos *in vivo* proporcionan resultados sorprendentes por lo que se refiere a cantidades muy pequeñas de gel (0,44 g);
- Una consecuencia de los resultados anteriores es que la absorción no es comparable para la misma dosis terapéutica de 1 mg para los dos geles (0,057% y 0,228%) aplicados en un área finita (la mama); esto significa que un aumento de 4 veces en la cantidad de gel/cm² influye significativamente en la absorción, esto fue sorprendentemente y totalmente inesperado, ya que se han observado resultados contradictorios con un gel muy similar que contenía testosterona en vez de 4-OHT: la aplicación de una dosis dada de este gel de testosterona en un sitio frente a cuatro sitios, dando como resultado una variación de la cantidad de gel/cm² de 4 veces, no afectó significativamente a la absorción de testosterona (Wang C & al, "Pharmacokinetics of Transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a general clinical research center study" The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2.000, vol. 85, n° 3, págs. 964-969).

ES 2 318 563 T3

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:

- 0,205 - 0,950% de 4-hidroxitamoxifeno,
- 50 - 75% de al menos un alcohol C2-C6,
- 0,1 - 5,0% de al menos un agente gelificante,
- 0,1 - 5,0% de al menos un potenciador de la penetración,
- 20 - 50% de un vehículo acuoso,
- en la que los porcentajes (%) son peso a peso de la composición.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende:

- 0,220 - 0,350%, preferiblemente aproximadamente 0,228% de 4-hidroxitamoxifeno,
- 60 - 75% de etanol,
- 0,5 - 1,5% de hidroxipropilcelulosa,
- 0,4 - 2,0% de miristato de isopropilo,
- 20 - 40% de tampón de fosfato,

en la que los porcentajes (%) son peso a peso de la composición.

3. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que dicho alcohol C2-C6 se selecciona del grupo que consiste en: etanol, propan-1-ol y propan-2-ol y mezclas de los mismos.

4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho agente gelificante se selecciona del grupo que consiste en polímeros a base de ácido acrílico, productos celulósicos y mezclas de los mismos.

5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicho agente gelificante comprende al menos un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en: carboximetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxietilcelulosas, etilcelulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas y mezclas de los mismos.

6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende miristato de isopropilo.

7. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicho vehículo acuoso comprende al menos una base, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en: trietanolamina, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, arginina, aminometilpropanol, trometamina y mezclas de los mismos.

8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que dicho vehículo acuoso comprende al menos un tampón, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: citrato, tris-maleato, tampónes de fosfato y mezclas de los mismos.

9. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, con un pH de 7,5 a 10,0.

10. Gel útil para distribución transdérmica o transcutánea que comprende una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

11. Paquete de dosificación, paquete de dosis individual o paquete de dosis múltiples, que contiene una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un gel según la reivindicación 10.

12. Dispensador, por ej., con bomba de mano, que contiene una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un gel según la reivindicación 10.

ES 2 318 563 T3

13. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o un gel según la reivindicación 10, que comprende las etapas de:

- 5 - preparar una mezcla que contenga al menos un alcohol C2-C6 y al menos un potenciador de la penetración;
- añadir 4-hidroxitamoxifeno en la cantidad deseada y mezclar;
- añadir al menos un agente gelificante y mezclar de nuevo;
- 10 - añadir al menos un vehículo acuoso y mezclar de nuevo.

14. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o gel según la reivindicación 10, para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades de mama benignas, cicatrices y queloides, ginecomastia, cáncer de mama, mastalgia y afecciones que implican tejido mamario denso.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65