



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 304 610**

(51) Int. Cl.:  
**A61K 31/135** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04740032 .0**

(86) Fecha de presentación : **02.06.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1631275**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **08.03.2006**

(54) Título: **Tratamiento y prevención de cicatrización excesiva con 4-hidroxi-tamoxifeno.**

(30) Prioridad: **09.06.2003 US 476618 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.10.2008**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.10.2008**

(73) Titular/es: **ASCEND THERAPEUTICS, Inc.**  
**Société organisée selon les lois**  
**de l'Etat de Virginie (USA)**  
**607 Herndon Parkway, Suite 210**  
**Herndon, Virginia 20170, US**  
**Northwestern University**

(72) Inventor/es: **Palumbo, Andrew, R.;**  
**Few, Julius y**  
**Hilt, Dana, C.**

(74) Agente: **Buceta Facorro, Luis**

ES 2 304 610 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 cicatrización excesiva con 4-hidroxi-tamoxifeno.

## 5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento y a la prevención de cicatrización excesiva, incluyendo queloides cicatriciales y cicatrices hipertróficas, con 4-hidroxi-tamoxifeno (4-OHT).

10 Los queloides cicatriciales o queloides, son crecimientos excesivos de tejido fibroso denso que resultan de variaciones en la curación normal de heridas. El tejido fibroso denso de un queloide se extiende más allá de los bordes de la herida original y normalmente no remite espontáneamente. Por tanto, la cicatrización queloide no guarda proporción con la gravedad de la herida que la origina.

15 Asimismo, las cicatrices hipertróficas también son crecimientos excesivos de tejido fibroso denso que resultan de una curación anómala de heridas. Sin embargo, las cicatrices hipertróficas no se extienden más allá de los límites originales de una herida. También a diferencia de los queloides, las cicatrices hipertróficas alcanzan un cierto tamaño, entonces se estabilizan o remiten.

20 El proceso de curación normal de heridas se prolonga durante un periodo de uno a dos años y consiste conceptualmente en tres fases distintas. La primera fase, la fase inflamatoria, es de degradación intensa. Comienza inmediatamente tras la lesión y proporciona un medio para eliminar tejidos dañados y sustancias extrañas de la herida. Pocos días tras la lesión comienza la segunda fase, la fase de proliferación y síntesis de la matriz. Durante esta fase, los fibroblastos de tejidos circundantes se desplazan hacia la herida y proliferan. Los fibroblastos producen activamente  
25 colágeno, que secretan en la matriz extracelular. El colágeno recién sintetizado forma fibrillas reticuladas que proporcionan integridad estructural a la herida. Tras varias semanas comienza la fase final, la fase de remodelación. Durante la fase de remodelación, las fibrillas de colágeno, que previamente estaban orientadas al azar, se alinean en la dirección de la tensión mecánica, proporcionando una resistencia mecánica adicional a la herida. Tras finalizar todo el proceso, la piel recupera sus funciones de barrera química y física.

30 De seis a ocho semanas desde el comienzo del proceso de curación normal de heridas, los procesos anabólicos y catabólicos alcanzan un equilibrio. En este momento, la resistencia de la cicatriz es de aproximadamente el 30-40% de la de la piel sana, y normalmente las cicatrices son hiperémicas y se han hecho más gruesas. Durante los diversos meses siguientes, disminuyen los procesos catabólicos y anabólicos, y la reticulación progresiva de las fibras de colágeno mejora la resistencia a la tracción de la herida. Además, la hiperemia y el espesor disminuyen hasta que  
35 se desarrolla una cicatriz madura plana, blanca, flexible.

La cicatrización excesiva resulta de un desequilibrio en los procesos de curación de heridas anabólicos y catabólicos. En la formación de una cicatriz excesiva se produce más colágeno del que se degrada. Como resultado la cicatriz se hace más grande de lo requerido para la curación de heridas, con una sobreproducción de células, colágeno y proteoglicano. Los queloides crecen en todas las direcciones, se elevan por encima de la piel y siguen siendo hiperémicos. Los mecanismos exactos de la cicatrización excesiva se entienden escasamente, pero se cree que los mecanismos comunes subyacen a la formación tanto de queloides como de cicatrices hipertróficas. Las pruebas sugieren que la expresión aumentada del factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) desempeña un papel en la cicatrización excesiva. El TGF- $\beta 1$  promueve la producción de la matriz extracelular y se produce a niveles elevados por los fibroblastos del queloide.

Los queloides y las cicatrices hipertróficas constituyen principalmente una preocupación cosmética pero pueden producir contracturas, que pueden dar como resultado una pérdida de función si recubren una articulación. Adicionalmente, las cicatrices excesivas pueden ser dolorosas, pruriginosas y producir una sensación de quemazón. Una vez se producen las lesiones queloides, tienden a continuar creciendo durante de semanas a meses, incluso durante años. Normalmente el crecimiento avanza lentamente, pero ocasionalmente los queloides aumentan de tamaño rápidamente, incluso triplicando su tamaño en el plazo de meses. Las cicatrices hipertróficas tienden a estabilizarse y remiten con el tiempo. Sin embargo, esta remisión puede ser bastante lenta y con frecuencia incompleta.

55 El tratamiento de queloides y cicatrices hipertróficas sigue siendo un problema clínico principal sin resolver. Aunque se han usado muchas formas de tratamiento, ninguna ha demostrado ser fiable de manera constante. Las formas de tratamiento actuales incluyen el uso de vendajes oclusivos, tratamiento de compresión, inyecciones de corticosteroides intralesionales, radioterapia y cirugía.

60 Los vendajes oclusivos y dispositivos de presión son formas imprevisibles de tratamiento, ya que un gran porcentaje de los pacientes tratados por estos medios muestran poca o ninguna mejoría. Adicionalmente, el cumplimiento de estas formas de tratamiento puede no ser práctico. Por ejemplo, puede ser necesario llevar puestos los vendajes y dispositivos de presión 24 horas al día durante hasta 12 meses. Para una cicatriz en una ubicación visible o sensible, esto puede ser  
65 simplemente imposible.

Los corticosteroides intralesionales han sido el pilar del tratamiento de queloides. Los corticosteroides reducen la cicatrización excesiva reduciendo la síntesis de colágeno, alterando la síntesis de glucosaminoglicano y reduciendo la

producción de mediadores inflamatorios y la proliferación de fibroblastos durante la curación de heridas. Sin embargo, aproximadamente la mitad de todos queloides no responden a los corticosteroides, y aproximadamente la mitad de las cicatrices que se solucionan completamente mediante tratamiento con corticosteroides vuelven a aparecer. Adicionalmente, las inyecciones de corticosteroides pueden producir varias complicaciones, incluyendo atrofia, formación de telangiectasia y despigmentación de la piel.

La radioterapia puede ser el único tratamiento eficaz de manera previsible para los queloides que está disponible en la actualidad. Sin embargo, tiene el potencial de producir cáncer y por este motivo generalmente no se recomienda ni se acepta como un tratamiento de queloides. Además, aproximadamente el 20 por ciento de los queloides tratados mediante radioterapia sola vuelven a aparecer en el plazo de un año.

Los procedimientos quirúrgicos, incluyendo escisión, criocirugía y tratamiento con láser, pueden eliminar de manera eficaz el tejido queloide, y actualmente son el tratamiento de elección para las cicatrices hipertróficas. Sin embargo, estas técnicas producen con frecuencia traumatismo tisular que da como resultado cicatrices hipertróficas o queloides cicatriciales adicionales. De hecho, los queloides vuelven a aparecer en mucho más de la mitad de los pacientes tratados mediante escisión quirúrgica, criocirugía y tratamiento con láser. Adicionalmente, estos procedimientos producen dolor y constituyen un riesgo de infección. La criocirugía también produce despigmentación de la piel en algunos pacientes.

Como una alternativa al tratamiento de queloides, algunos investigadores han propuesto usar el fármaco contra el cáncer de mama tamoxifeno (Hu, 1998; Hu 2002). *In vitro*, el tamoxifeno inhibe la proliferación de fibroblastos en el queloide y reduce la producción de colágeno. Aparentemente, el tamoxifeno efectúa esta inhibición regulando por disminución la expresión del TGF- $\beta$ 1, que promueve la formación de colágeno (Chau 1998; Mikulec, 2001).

Sin embargo, el uso *in vivo* de tamoxifeno para tratar cicatrices tendría inconvenientes. El tamoxifeno está actualmente disponible sólo para administración oral, y su administración mediante esta vía representa graves riesgos para la salud y produce efectos secundarios significativos no deseados. El tamoxifeno tiene potencialmente un impacto sobre cada receptor de estrógenos en el organismo y, tanto como agonista como como antagonista, provoca una amplia gama de efectos sistémicos. Estos efectos incluyen el riesgo aumentado de cáncer de endometrio, hiperplasia de endometrio y pólipos, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, cambios en los niveles enzimáticos hepáticos, y alteraciones oculares, incluyendo cataratas. Adicionalmente, los pacientes tratados con tamoxifeno oral informaron tener sofocos, flujo vaginal, depresión, amenorrea y náuseas (Fentiman 1986; Fentiman 1988; Fentiman 1989; Ibis 2002). El tamoxifeno administrado localmente, que puede representar menos riesgos, eliminaría el metabolismo hepático de primer paso, que transforma al tamoxifeno en sus metabolitos activos. Sin el metabolismo hepático, el tamoxifeno sería menos eficaz.

Por tanto, a pesar de la amplia serie de tratamientos disponibles, no existe ningún medio ampliamente aceptado y eficaz de manera previsible para prevenir o tratar las cicatrices excesivas. Por tanto, un enfoque eficaz para reducir los queloides cicatriciales y las cicatrices hipertróficas ofrecería un beneficio significativo si provocara también pocos efectos secundarios sistémicos.

## Sumario de la invención

Esta invención se refiere a un método para minimizar o prevenir la cicatrización excesiva, incluyendo queloides cicatriciales y cicatrices hipertróficas. El método comprende administrar una cantidad eficaz de 4-hidroxi-tamoxifeno durante un periodo de tiempo suficiente para minimizar la cicatriz o prevenir su formación. Este enfoque de tratamiento ofrece varias ventajas con respecto a otros tratamientos para cicatrices, incluyendo (1) pocos efectos secundarios sistémicos, (2) un mejor perfil de seguridad, (3) fácil cumplimiento del paciente. Adicionalmente, puede administrarse 4-hidroxi-tamoxifeno a una herida de manera profiláctica para prevenir o minimizar la formación de cicatrices excesivas.

En la realización del método inventivo, puede administrarse 4-hidroxi-tamoxifeno mediante cualquier medio que lo suministre a un tejido de cicatriz o herida *in vivo*. La administración se realiza mediante medios que suministran 4-hidroxi-tamoxifeno localmente, limitando la exposición sistémica al fármaco. Los ejemplos de tales modos incluyen (1) administración tópica en el sitio de una herida o cicatriz, (2) inyección directa en el sitio de una herida o cicatriz, e (3) implante de un polímero de liberación controlada u otro dispositivo de suministro que incorpora 4-hidroxi-tamoxifeno. El método inventivo puede realizarse como la forma exclusiva de tratamiento o profilaxis, o puede combinarse con otras formas.

Es adecuada una amplia gama de formulaciones tópicas para realizar la invención, pero se prefieren las disoluciones hidroalcohólicas y los geles hidroalcohólicos. La concentración de 4-hidroxi-tamoxifeno en estas formulaciones puede variar, pero una dosis debe dar como resultado concentraciones locales de 4-hidroxi-tamoxifeno que inhiban eficazmente la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno.

**Breve descripción de las figuras**

La figura 1 muestra el metabolismo extenso del tamoxifeno en los seres humanos.

- 5 La figura 2 muestra una curva de concentración en plasma - tiempo, tras la administración cutánea de gel de 4-hidroxi-tamoxifeno a mujeres sanas.

**Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

- 10 Los presentes inventores han descubierto que, administrando 4-hidroxi-tamoxifeno en una cantidad farmacéuticamente eficaz, pueden tratarse o prevenirse las cicatrices excesivas con menos efectos secundarios no deseados. Por tanto, el enfoque de la invención proporciona un perfil de seguridad superior y un cumplimiento del paciente más fácil, en comparación con otros métodos de tratamiento y profilácticos.

- 15 Según la presente invención, la expresión “cicatriz excesiva” o “cicatrización excesiva” se refiere a crecimientos excesivos de tejido fibroso denso que resultan de una curación anómala de heridas. Las cicatrices excesivas se han hecho más grandes de lo necesario para la curación normal de heridas y se caracterizan por la sobreproducción de células, colágeno y/o proteoglicano.

- 20 Los “queloides cicatriciales” son cicatrices excesivas en las que el tejido fibroso denso se extiende más allá de los bordes de la herida o incisión original, y normalmente no remiten espontáneamente. Puede ser difícil determinar si una cicatriz es un queloide, puesto que los queloides se asemejan superficialmente a otras cicatrices hipertróficas. Sin embargo, los queloides tienen características histológicas distintivas. Una característica de este tipo el nódulo de colágeno, que contiene una alta densidad de fibroblastos y fibrillas de colágeno unidireccionales en una orientación sumamente organizada y distinta. Adicionalmente, los queloides tienen una rica vasculatura, una alta densidad de células mesenquimatosas y una capa de células epidérmicas más gruesa.

- La genética y el color de la piel, que están correlacionados con la formación de queloides, también pueden ayudar en la determinación de si una cicatriz es un queloide. Tanto como el 16% de los africanos negros tienen queloides, mientras que los polinesios, chinos, indios y malasios tienen menos. Los blancos y albinos son los que menos tienen. Los pacientes con queloides cicatriciales tienden a tener una marcada historia familiar asociada; se ha informado de modos de transmisión tanto autosómico dominante como autosómico recesivo.

- 30 Los factores que están correlacionados con la formación de queloides son de ayuda también para determinar si un paciente se beneficiará de la administración profiláctica de 4-hidroxi-tamoxifeno. Según un aspecto de la invención, se administra 4-hidroxi-tamoxifeno a un paciente que tiene una herida, cuando el paciente presenta un riesgo elevado de formación de queloides. Los factores especialmente útiles para determinar un riesgo elevado son una historia individual y familiar de queloides.

- 40 Las “cicatrices hipertróficas” son cicatrices excesivas en las que el tejido fibroso denso no se extiende más allá de los bordes de la herida o incisión original. Tienden a ser más amplias de lo necesario para que se produzca la curación normal de heridas. Histológicamente, las cicatrices hipertróficas tienen fibras de colágeno más organizadas que los queloides y escasa matriz mucoide. Las lesiones hipertróficas se caracterizan por haces de tejido distribuidos al azar que consisten en células y matriz extracelular orientadas de manera uniaxial.

- 45 El compuesto 4-hidroxi-tamoxifeno, o 1-[4-(2-N-dimetilaminoetoxi)fenil]-1-(4-hidroxifenil)-2-fenilbut-1-eno, constituye un metabolito activo del compuesto antiestrógenos bien caracterizado, tamoxifeno. Existen los isómeros tanto *E* como *Z*, cualquiera de los cuales, solos o en combinación, son útiles según la presente invención. Se prefiere el isómero *Z*.

- 50 Se sabe bien que el 4-hidroxi-tamoxifeno actúa como un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM) que muestra especificidad de tejido por los tejidos que reciben estrógenos. Estudios han demostrado que el 4-hidroxi-tamoxifeno puede regular la actividad transcripcional de los receptores relacionados con estrógenos, lo que puede contribuir en su actividad específica de tejido. *In vitro*, el 4-hidroxi-tamoxifeno muestra más potencia que el tamoxifeno, tal como se mide mediante la afinidad de unión a receptores de estrógenos, o ER; y una afinidad de unión similar a la del estradiol por los receptores de estrógenos (Robertson *et al.*, 1982; Kuiper *et al.*, 1997). El *Z*-4-hidroxi-tamoxifeno inhibe el crecimiento en cultivo de células de mama epiteliales humanas normales 100 veces más que el *Z*-tamoxifeno (Malet *et al.*, 1988).

- 60 Aunque el 4-hidroxi-tamoxifeno es un metabolito del tamoxifeno, su utilidad para tratar y prevenir cicatrices excesivas no se ha predicho mediante la experiencia previa con el propio tamoxifeno. El tamoxifeno se metaboliza de manera extensa en los seres humanos, tal como se muestra en la figura 1. Por tanto, su acción *in vivo* es el resultado neto de las acciones individuales por el compuesto original y sus compuestos metabolitos que compiten por la ocupación de receptores en los tejidos diana. Por ejemplo, véase Jordan, 1982. La prueba de Bach de estos compuestos manifiesta actividades biológicas diferentes e impredecibles en diferentes células, determinadas en parte por el efecto individual de cada compuesto sobre la conformación del receptor. Es decir, la unión al receptor de cada compuesto genera una conformación receptor-ligando única que aporta diferentes cofactores, y da como resultado farmacologías variables para los diferentes compuestos. (Wijayarathne *et al.*, 1999; Giambiagi *et al.*, 1988).

Se han documentado varios ejemplos de estos efectos variables. Por ejemplo, el tamoxifeno pero no el 4-hidroxi-tamoxifeno es un carcinógeno de hígado de rata potente. (Carthew *et al.*, 2001; Sauvez *et al.*, 1999). Adicionalmente, el tamoxifeno pero no el 4-hidroxi-tamoxifeno inicia la apoptosis en células epiteliales mamarias humanas normales p53(-) (Dietze *et al.*, 2001). Por el contrario, el 4-hidroxi-tamoxifeno muestra un efecto inhibitor significativo sobre la actividad estrona sulfatasa en líneas celulares de cáncer de mama, mientras que el tamoxifeno tiene poco o ningún efecto a este respecto (Chetrite *et al.*, 1993).

Se conocen bien métodos para preparar 4-hidroxi-tamoxifeno. Por ejemplo, la patente estadounidense número 4.919.937 concedida a Mauvais-Jarvis *et al.* describe una síntesis derivada de Robertson y Katzenellenbogen, 1982. Esa síntesis se produce en varias fases:

Fase 1 - Reacción entre 4-( $\beta$ -dimetilaminoetoxi)- $\alpha$ -etil-desoxibenzoína y bromuro de p-(2-tetrahidropiraniloxi)fenilmagnesio;

Fase 2 - Por separado de la fase 1, formación de 1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-1-butanona mediante hidroxilación de 1,2-difenil-1-butanona;

Fase 3 - Reacción entre los productos de las fases 1 y 2 para formar 1-(4-dimetilaminoetoxifenil)-1-[p-2-tetrahidropiraniloxi]fenil]-2-fenilbutan-1-ol;

Fase 4 - La deshidratación con metanol/ácido clorhídrico produce 1-[p-( $\beta$ -dimetilaminoetoxi)fenil]-Z-1-(p-hidroxifenil)-2-fenil-1-but-1-eno-4-OH-tamoxifeno, una mezcla de los isómeros *E* y *Z*;

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

Según la presente invención, el 4-hidroxi-tamoxifeno puede administrarse en cualquier forma farmacéutica y mediante cualquier sistema que suministre el compuesto activo a una herida o cicatriz *in vivo*. Preferiblemente, la administración se realiza mediante un medio que suministra 4-hidroxi-tamoxifeno localmente, limitando la exposición sistémica al fármaco. Por ejemplo, el 4-hidroxi-tamoxifeno, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, puede aplicarse por vía tópica a la superficie de un sitio de cicatriz o herida, puede inyectarse en un sitio de cicatriz o herida, o puede incorporarse en un polímero de liberación controlada e implantarse quirúrgicamente en una región que va a tratarse. El método óptimo de administración de una dosis aceptable para minimizar la cicatrización dependerá de la ubicación de la cicatriz y el grado de cicatrización.

Preferiblemente, el 4-hidroxi-tamoxifeno se administra por vía tópica, tal como mediante "administración cutánea," una expresión que indica cualquier modo de administrar un fármaco desde la superficie de la piel de un paciente, a través de la capa córnea, la epidermis y las capas de la dermis y en la microcirculación. Esto se logra normalmente mediante difusión a favor de un gradiente de concentración. La difusión puede producirse mediante penetración intracelular (a través de las células), penetración intercelular (entre las células), penetración a través de los anejos, (a través de los folículos pilosos, glándulas sudoríparas y sebáceas) o cualquier combinación de éstas. La administración tópica ofrece la ventaja distinta de ser no invasiva.

Una dosis apropiada para la administración debe dar como resultado concentraciones locales de 4-hidroxi-tamoxifeno que inhiban de manera eficaz la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno, sin producir efectos secundarios significativos. Aunque la invención no se limita a ninguna teoría particular, se producen efectos secundarios clínicamente significativos de los agentes antiestrógenos cuando los agentes desplazan al estradiol en tejidos no diana. Debido a que el 4-hidroxi-tamoxifeno y el estradiol tienen afinidades de unión similares por los receptores de estrógenos, una competición entre ellos por la unión a los receptores sería aproximadamente igual cuando la concentración de cada compuesto se aproximara a la del otro. Si la concentración de 4-hidroxi-tamoxifeno supera la concentración de estradiol, entonces el primero se unirá preferentemente a los receptores de estrógenos, y viceversa.

Por consiguiente, se prefieren dosis de 4-hidroxi-tamoxifeno que dan como resultado concentraciones en plasma inferiores a la concentración de estradiol. Las dosis diarias que han de administrarse pueden estimarse inicialmente basándose en los coeficientes de absorción del 4-hidroxi-tamoxifeno, la concentración en el tejido que se desea y la concentración en plasma que no debe superarse. Administrando 4-hidroxi-tamoxifeno localmente pueden lograrse concentraciones altas en los tejidos diana sin elevar simultáneamente los niveles en plasma de 4-hidroxi-tamoxifeno hasta un punto en el que se produce una competición sistémica significativa por los receptores de estradiol. Por supuesto, puede optimizarse la dosis inicial en cada paciente, dependiendo de las respuestas individuales.

En una formulación tópica, dosis en el orden de 0,25 a 3  $\mu\text{g}$  de 4-hidroxi-tamoxifeno/ $\text{cm}^2/\text{día}$  deben lograr el resultado deseado, prefiriéndose dosis de aproximadamente 0,5 a 2,5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{día}$ . Se prefieren más sumamente dosis de aproximadamente 1,0 y 2,0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{día}$ .

La administración cutánea puede lograrse principalmente de dos modos diferentes: (i) mezclando un compuesto terapéuticamente activo o su sal farmacéuticamente aceptable no tóxica con vehículos farmacéuticos adecuados y, op-

cionalmente, potenciadores de la penetración para formar pomadas, emulsiones, lociones, disoluciones, cremas, geles o similares, en el que se aplica una cantidad de dicha preparación sobre un sitio de cicatriz o herida, o (ii) incorporando la sustancia terapéuticamente activa en parches o sistemas de suministro transdérmico según la tecnología conocida.

La eficacia de la administración cutánea de fármacos depende de muchos factores, incluyendo la concentración de fármaco, el área superficial de aplicación, el tiempo y la duración de la aplicación, la hidratación de la piel, las propiedades fisicoquímicas del fármaco y el reparto del fármaco entre la formulación y la piel. Las formulaciones de fármacos destinadas para uso cutáneo se aprovechan de estos factores para lograr un suministro óptimo. Tales formulaciones contienen con frecuencia potenciadores de la penetración que mejoran la absorción cutánea reduciendo la resistencia de la capa córnea alterando de manera reversible sus propiedades fisicoquímicas, cambiando la hidratación en la capa córnea, actuando como codisolvente o cambiando la organización de lípidos y proteínas en los espacios intercelulares. Tales potenciadores de la absorción cutánea incluyen tensioactivos, DMSO, alcohol, acetona, propilenglicol, polietilenglicol, ácidos grasos, alcoholes grasos y moléculas relacionadas, pirrolidonas, urea y aceites esenciales. Además de los potenciadores químicos, los métodos físicos pueden aumentar la absorción cutánea. Por ejemplo, los vendajes oclusivos inducen la hidratación de la piel. Otros métodos físicos incluyen iontoforesis y sonoforesis, que usan campos eléctricos y ultrasonidos de alta frecuencia, respectivamente, para potenciar la absorción de fármacos que se absorben mal debido a su tamaño y características físicas.

Los muchos factores y métodos que se refieren a la administración cutánea de fármacos se revisan en 1 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, Alfonso R. Gennaro (Lippincott Williams & Wilkins, 2000), en las páginas 836-58, y en PERCUTANEOUS ABSORPTION: DRUGS COSMETICS MECHANISMS METHODOLOGY, Bronaugh y Maibach (Marcel Dekker, 1999). Tal como demuestran estas publicaciones, los expertos en el campo farmacéutico pueden manipular los diversos factores y métodos para lograr una administración cutánea eficaz.

El 4-hidroxi-tamoxifeno es una molécula grande y muy lipófila; por tanto, sin ayuda de potenciadores de la penetración penetra mal en la piel. Por consiguiente, las formulaciones de 4-hidroxi-tamoxifeno usadas en la presente invención contienen preferiblemente uno o más potenciadores de la penetración. Los alcoholes son potenciadores preferidos porque el 4-hidroxi-tamoxifeno es soluble en alcohol. El miristato de isopropilo es también un potenciador preferido.

Para la administración cutánea, el 4-hidroxi-tamoxifeno puede administrarse en una pomada, crema, gel, emulsión (loción), polvo, aceite o formulación similar. Para este fin, la formulación puede comprender aditivos excipientes tradicionales, incluyendo aceites vegetales tales como aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de hueso de melocotón, aceite de cacahuete, aceite de ricino y similares, aceites animales, DMSO, grasas y sustancias similares a grasas, lípidos de lanolina, fosfátidos, hidrocarburos tales como parafinas, vaselina, ceras, agentes emulsionantes detergentes, lecitina, alcoholes, caroteno, glicerol, éteres de glicerol, glicoles, éteres de glicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcoholes grasos no volátiles, ácidos, ésteres, compuestos alcohólicos volátiles, urea, talco, derivados de celulosa y conservantes.

Para poner en práctica la presente invención, las formulaciones preferidas contienen 4-hidroxi-tamoxifeno en un gel hidroalcohólico. La cantidad de 4-hidroxi-tamoxifeno por 100 gramos de gel puede oscilar desde aproximadamente 0,001 gramo hasta aproximadamente 1,0 gramo. Preferiblemente, oscila desde aproximadamente 0,01 gramo hasta aproximadamente 0,1 gramo. La tabla 1 describe la composición de dos formulaciones de gel de 4-hidroxi-tamoxifeno sumamente preferidas.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

*Composición de formulaciones de gel de 4-hidroxi-tamoxifeno*

Componente	Cantidad por 100 g de gel	
	20 mg de gel de 4-OHT	57 mg de gel de 4-OHT
4-Hidroxi-tamoxifeno	0,02 g	0,057 g
Alcohol etílico absoluto, EP, USP-NF	66,5 g	66,5 g
Miristato de isopropilo, EP, USP-NF	1 g	1 g
Hidroxipropilcelulosa, EP, USP-NF	1,5 g	1,5 g
Tampón fosfato (pH 7, dilución 1:4), EP	c.s. 100 g	c.s. 100 g

Según la presente invención, el 4-hidroxi-tamoxifeno también puede administrarse por medio de un parche transdérmico. En una realización, el parche comprende un depósito para la fórmula de 4-hidroxi-tamoxifeno. El parche puede comprender (a) una lámina de refuerzo impermeable a la disolución, (b) un elemento de tipo capa que tiene una cavidad, (c) una membrana microporosa o semipermeable, (d) una capa autoadhesiva, y (e) opcionalmente, una película de refuerzo desmontable. El elemento de tipo capa que tiene una cavidad puede estar formado por la lámina de refuerzo y la membrana. Alternativamente, el parche puede comprender (a) una lámina de refuerzo impermeable a la disolución, (b) una espuma de poros abiertos, una espuma de poros cerrados, una capa de tipo tejido o una capa de tipo red fibrosa como depósito, (c) si la capa según (b) no es autoadhesiva, una capa autoadhesiva, y (d) opcionalmente una película de refuerzo desmontable.

Se contempla que la administración de 4-hidroxi-tamoxifeno pueda combinarse con otros tratamientos de queloides. Por tanto, según la presente invención, la administración de 4-hidroxi-tamoxifeno puede ir acompañada del uso de vendajes oclusivos, tratamiento de compresión, inyecciones de corticosteroides intralesionales, radioterapia y cirugía, incluyendo crioterapia y tratamiento con láser.

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

#### Ejemplo 1

*Demostración de la farmacocinética y farmacodinámica de 4-OH-tamoxifeno administrado por vía cutánea en comparación con 20 mg de tamoxifeno oral*

Este estudio comparaba las concentraciones en tejido y en plasma de 4-hidroxi-tamoxifeno tras la administración cutánea por medio de un gel hidroalcohólico con las concentraciones en tejido y en plasma de 4-hidroxi-tamoxifeno tras la administración oral de tamoxifeno. (Pujol *et al.*).

Treinta y un pacientes programados para cirugía de cáncer de mama se asignaron aleatoriamente a 1 de 5 grupos. Recibieron tratamiento con o bien tamoxifeno oral o bien 4-hidroxi-tamoxifeno cutáneo tal como se resume en la tabla 3. El tratamiento era diario y duró 3-4 semanas antes de la cirugía. El estudio evaluó tres dosis diferentes de 4-hidroxi-tamoxifeno (0,5, 1 ó 2 mg/día) y dos áreas de aplicación (o bien a ambas mamas o a una gran superficie de piel incluyendo brazos, antebrazos y hombros). Un grupo de pacientes recibió 20 mg/día (10 mg dos veces al día) de tamoxifeno oral (Nolvaldex®).

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 <sup>a</sup>
2	6	Gel de 4-OHT	Ambas mamas	0,25	0,5
3	5	Gel de 4-OHT	Ambas mamas	0,50	1
4	5	Gel de 4-OHT	Brazos, antebrazos y hombros	-	1
5	6	Gel de 4-OHT	Brazos, antebrazos y hombros	-	2 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 10 mg dos veces al día

<sup>b</sup> dividida en 2 aplicaciones diarias; 1 mg por la mañana y 1 mg por la tarde

El gel de 4-hidroxi-tamoxifeno (20 mg de 4-hidroxi-tamoxifeno/100 g de gel hidroalcohólico; Besins-Iscovesco Laboratories) se empaquetó en una bomba dosificadora con dosis presurizada que suministraba 1,25 g de gel/dosis dosificada (es decir, 0,25 mg de 4-hidroxi-tamoxifeno/dosis).

Durante la cirugía, se cortaron dos muestras (1 cm<sup>3</sup> cada una) de tejido de mama, una tumoral y la otra macroscópicamente normal. Se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido hasta que se sometieron a ensayo. Se extrajeron muestras de sangre el día de y el día antes de la cirugía. Se analizaron todas las muestras de tejido y de plasma para determinar la concentración de 4-hidroxi-tamoxifeno mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG-EM).

Se sometieron a ensayo muestras de sangre previas y posteriores al tratamiento para determinar los recuentos sanguíneos completos (RSC), bilirrubina, transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGPT), transaminasa glutámico-oxaloacética sérica (SGOT), fosfatasa alcalina, creatinina, estradiol, hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH), globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), colesterol, lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), triglicéridos, fibrinógeno y antitrombina III.

La tabla 4 a continuación resume la concentración de 4-hidroxi-tamoxifeno encontrada en tejido de mama y plasma. Los tejidos de mama normales y tumorales contenían concentraciones similares de 4-hidroxi-tamoxifeno en los cinco grupos de tratamiento. El 4-hidroxi-tamoxifeno se concentraba en mayores cantidades en tejido de mama cuando se aplica el gel directamente a las mamas, más que a otras superficies de piel grandes.

Los efectos secundarios no supusieron un problema significativo. El tratamiento cutáneo no produjo ninguna irritación local. Una mujer del grupo 2 (0,5 mg/día de gel de 4-hidroxi-tamoxifeno) informó de mareos, cistitis y vaginitis leve que se produjo al séptimo día de tratamiento. Una mujer del grupo 1 (tamoxifeno oral) informó de sofocos y vaginitis leve al quinto día de tratamiento.

No existían diferencias entre las muestras de sangre previas y posteriores al tratamiento para ninguna de las evaluaciones de química en suero o hematología en los pacientes que recibieron gel de 4-hidroxi-tamoxifeno. Sin embargo, se observó una disminución estadísticamente significativa en la antitrombina III y fibrinógeno y un aumento estadísticamente significativo en los recuentos de linfocitos y plaquetas en el grupo de tamoxifeno oral, coherente con los efectos biológicos de este fármaco observados en otros estudios.



# ES 2 304 610 T3

TABLA 4

*Concentraciones de 4-hidroxi-tamoxifeno*

Grupo	N	Media $\pm$ DE de 4-hidroxi-tamoxifeno (intervalo)			
		Concentraciones en plasma (pg/ml)		Tejido normal (pg/g)	Tumor (pg/g)
		Día previo a la cirugía	Día de la cirugía		
1	6	2326 $\pm$ 585 (1371 - 2939) <sup>a</sup>	2317 $\pm$ 1098 (881 - 4176)	10215 $\pm$ 2151 (5873 - 11511)	12453 $\pm$ 3751 (9568 - 18904) <sup>a</sup>
2	6	0 (0 - 0) <sup>a</sup>	17 $\pm$ 27 (0 <sup>c</sup> - 61)	353 $\pm$ 513 (0 <sup>d</sup> - 1317)	1447 $\pm$ 2673 (0 <sup>f</sup> - 6889)
3	5	164 $\pm$ 131 (29 - 279) <sup>b</sup>	62 $\pm$ 71 (28 - 190)	1112 $\pm$ 1125 (197 - 2979)	1877 $\pm$ 2472 (345 - 6211)
4	5	94 $\pm$ 76 (35 - 201) <sup>b</sup>	13 $\pm$ 29 (0 <sup>c</sup> - 65)	140 $\pm$ 130 (0 <sup>e</sup> - 270)	552 $\pm$ 357 (271 - 1150)
5	6	78 $\pm$ 138 (0 <sup>c</sup> - 284) <sup>b</sup>	73 $\pm$ 114 (0 <sup>c</sup> - 244)	992 $\pm$ 2195 (0 <sup>d</sup> - 5462)	224 $\pm$ 312 (0 <sup>d</sup> - 799)

<sup>a</sup> n=5

<sup>b</sup> n=4

<sup>c</sup> Cuatro pacientes tenían niveles indetectables de 4-hidroxi-tamoxifeno (LOQ=20 pg/ml)

<sup>d</sup> Tres pacientes tenían niveles indetectables de 4-hidroxi-tamoxifeno.

<sup>e</sup> 2 pacientes tenían niveles indetectables de 4-hidroxi-tamoxifeno

<sup>f</sup> 1 paciente tenía niveles indetectables de 4-hidroxi-tamoxifeno

## Ejemplo 2

### *Demostración de tolerancia y farmacocinética de 4-OH-tamoxifeno administrado por vía cutánea en mujeres sanas*

Este estudio demuestra la tolerancia y farmacocinética del gel de 4-hidroxi-tamoxifeno aplicado por vía tópica en mujeres premenopáusicas sanas, con edades de 18-45. Cada participante se aplicó el gel diariamente durante la duración de dos ciclos menstruales.

Se sometieron a prueba tres dosis y dos concentraciones del gel, tal como se resume en la tabla 5. Para los grupos A-C, el gel, que contenía 20 mg de 4-hidroxi-tamoxifeno/100 g, se dispensó desde una bomba dosificadora con dosis presurizada que suministraba 0,25 mg de 4-hidroxi-tamoxifeno/dosis. El estudio del grupo C se suspendió porque la cantidad de gel era demasiado grande para aplicarse a una única mama. Los grupos D y E recibieron un gel más concentrado que contenía casi 3 veces más de 4-hidroxi-tamoxifeno: 57 mg de 4-hidroxi-tamoxifeno/100 g, o 50 mg de 4-hidroxi-tamoxifeno/100 ml de gel. Este gel más concentrado se administró también mediante una bomba dosificadora de dosis que suministraba 0,25 mg de 4-hidroxi-tamoxifeno/dosis.

TABLA 5

*Grupos de tratamiento*

	Grupo	N	Dosis (mg/día)	Concentración de gel (mg de 4- OHT/g de gel)	Tratamiento
5					
10	A	12	0,5	20 mg/100 g	1 dosis dosificada/mama/día
	B	8	1	20 mg/100 g	2 dosis dosificadas/mama/día
15	C	2	2	20 mg/100 g	Se interrumpió el estudio
	D	12	1	57 mg/100 g	2 dosis dosificadas/mama/día
20	E	12	2	37 mg/100 g	4 dosis dosificadas/mama/día

25 Al final de un ciclo menstrual, cada paciente recibió una única dosis, tras lo cual se extrajeron muestras de sangre en serie a las 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 12, 18, 24, 36, 49 y 72 horas.

30 El primer día de la siguiente menstruación, comenzó el tratamiento, que consistía en la aplicación diaria del gel durante dos ciclos menstruales. Se extrajeron muestras de sangre 24 horas tras la aplicación de la mañana del gel los días 7, 20 y 25 del primer y segundo ciclo. El último día de administración, día 25 del segundo ciclo menstrual, se extrajeron muestras de sangre en serie antes de la aplicación a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 12, 18, 24, 36, 48 y 72 horas tras la aplicación del gel. Se analizaron las muestras para determinar el 4-hidroxi-tamoxifeno, estradiol, progesterona, FSH y LH.

35 Las concentraciones en plasma de 4-hidroxi-tamoxifeno seguían pudiendo detectarse 72 horas tras la última aplicación del gel. Por tanto, para garantizar que se obtenían puntos de datos hasta que el 4-hidroxi-tamoxifeno pasara a ser indetectable en la sangre, se extrajeron muestras de sangre adicionales de algunas participantes a intervalos de hasta 92 días tras la última aplicación del gel.

40 La tabla 6 muestra la media  $\pm$  desviación estándar (DE) de las concentraciones en plasma de 4-hidroxi-tamoxifeno, con intervalos entre paréntesis. Una única dosis de 0,5 mg no producía concentraciones en plasma detectables de 4-hidroxi-tamoxifeno, pero 6 de 12 pacientes tenían concentraciones en plasma detectables ( $>5$  pg/ml) tras una única dosis de 1 mg.

45 (Tabla pasa a página siguiente)

# ES 2 304 610 T3

TABLA 6

*Media  $\pm$  DE de las concentraciones en plasma de 4-hidroxi-tamoxifeno en mujeres sanas tras la administración cutánea diaria durante dos ciclos menstruales*

Ciclo	Día	Tiempo tras la aplicación (h)	Media $\pm$ DE (el intervalo se indica entre paréntesis) en pg/ml			
			0,5 mg/día (n=12) <sup>1</sup>	1 mg/día (n=8) <sup>1</sup>	1 mg/día (n=12) <sup>2</sup>	2 mg/día (n=12) <sup>2</sup>
Primero	1	0	(0-17,2)	(0,13,9)	(0-9,5)	(0-0)
	7	24	6,4 $\pm$ 5,6 (<LOQ - 16,8)	15,2 $\pm$ 9,7 (<LOQ - 26,8)	14,4 $\pm$ 13,1 (<LOQ - 37,9)	26,9 $\pm$ 18,2 (8,9 - 71,3)
	20	24	13,6 $\pm$ 7,9 (<LOQ - 25,9)	17,3 $\pm$ 9,5 (<LOQ - 29,8)	18,1 $\pm$ 15,8 (<LOQ - 44,5)	44,0 $\pm$ 29,2 (10,5 - 117,5)
	25	24	23,9 $\pm$ 23,4 (<LOQ - 73,1)	15,5 $\pm$ 6,6 (6,4 - 25,0)	19,8 $\pm$ - 16,2 (6,2 - 57,0)	45,4 $\pm$ 31,0 (17,9 - 120,1)
Segundo	7	24	25,2 $\pm$ 16,1 (6,5-61,7)	17,4 $\pm$ 11,2 (5,7 - 39,6)	22,2 $\pm$ 16,4 (9,0 - 64,4)	42,2 $\pm$ 24,8 (18,42 - 98,0)
	20	24	15,7 $\pm$ 14,0 (<LOQ - 52,3)	14,8 $\pm$ 6,5 (5,4 - 24,8)	24,4 $\pm$ 20,1 (<LOQ - 65,4)	38,9 $\pm$ 27,1 (18,7- 119,7)
	25	0 <sup>3</sup>	10,8 $\pm$ 9,9 (<LOQ - 36,4)	15,7 $\pm$ 17,1 (<LOQ - 56,4)	27,2 $\pm$ 20,8 (8,0 - 72,1)	43,2 $\pm$ 27,7 (16,9 - 120,3)
		0,5	10,9 $\pm$ 7,4 (<LOQ - 26,0)	13,5 $\pm$ 9,1 (<LOQ - 27,7)	25,9 $\pm$ 18,7 (8,7 - 69,2)	44,5 $\pm$ 29,9 (13,6 - 124,5)
		1	10,4 $\pm$ 7,8 (<LOQ - 26,7)	10,8 $\pm$ 6,6 (<LOQ - 23,8)	28,7 $\pm$ 19,5 (8,8 - 69,2)	40,5 $\pm$ 25,1 (14,2- 106,7)
		1,5	9,0 $\pm$ 8,2 (<LOQ - 25,1)	11,8 $\pm$ 8,0 (<LOQ - 23,6)	25,6 $\pm$ 17,8 (7,5 - 67,0)	36,8 $\pm$ 21,1 (15,9 - 90,0)
		2	11,8 $\pm$ 9,5 (<LOQ - 26,9)	10,7 $\pm$ 6,9 (<LOQ - 24,7)	25,1 $\pm$ 18,0 (6,9 - 67,3)	36,8 $\pm$ 21,6 (13,0 - 83,7)

## ES 2 304 610 T3

5		3	10,0 ± 7,9 (<LOQ - 23,1)	11,4 ± 7,9 (<LOQ - 28,1)	24,9 ± 20,5 (9,0 - 69,9)	36,1 ± 20,6 (11,9 - 89,4)
10		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)
15		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)
20		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)
25		18	9,7 ± 9,8 (<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)
30	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)
35		36	10,9 ± 6,9 (5,0 - 25,8)	13,4 ± 7,5 (<LOQ - 25,4)	23,7 ± 18,4 (8,8 - 61,3)	42,1 ± 31,5 (15,1 - 129,3)
40	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)
45	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)
50		+ 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)
55	<sup>1</sup> La concentración del gel era de 20 mg de 4-hidroxi-tamoxifeno por 100 g de gel.					
60	<sup>2</sup> La concentración del gel era de 57 mg de 4-hidroxi-tamoxifeno por 100 g de gel.					
	<sup>3</sup> El momento 0 es 24 horas tras la aplicación el día 24 y antes de la aplicación final el día 25.					
	LOQ = límite de cuantificación (<5 pg/ml)					

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

## ES 2 304 610 T3

TABLA 7

*Parámetros farmacocinéticos medios de 4-hidroxi-tamoxifeno en mujeres sanas tras la última administración*

Parámetro	Media ± DE (el intervalo se indica entre paréntesis)			
	0,5 mg/día (n=12) <sup>a</sup>	1 mg/día (n=8) <sup>a</sup>	1 mg/día (n=12) <sup>b</sup>	1 mg/día (n=12) <sup>b</sup>
C <sub>máx</sub> (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 <sub>máx</sub> (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 <sub>1/2</sub> (h)	-	-	(58-118)	(49,101)
AUC <sub>0-24</sub> (pg·h/ml)	256,3 ± 205,3 (24,6-651,1)	300,9 ± (0-693,6)	619 ± 466 (187-1522)	998 ± 653 (424-2778)
C <sub>av</sub> =AUC <sub>0-24</sub> /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 <sup>a</sup> C<LOQ) (h)	-	274 ± 141 (144-480)	236 ± 72 (144-384)	326 ± 97 (192-480)
T (1 <sup>a</sup> C<LOQ) (h)				

<sup>a</sup> La concentración del gel era de 20 mg de 4-hidroxi-tamoxifeno por 100 g de gel.

<sup>b</sup> La concentración del gel era de 57 mg de 4-hidroxi-tamoxifeno por 100 g de gel. AUC<sub>0-24</sub> = área bajo la curva de concentración-tiempo durante 0 - 24 horas; C<sub>av</sub> = cálculo del área bajo la curva durante 24 horas (AUC<sub>0-24</sub>) dividido entre 24 horas; C<sub>máx</sub> = concentración máxima en plasma; t<sub>1/2</sub> = semivida; T(1<sup>a</sup>C<LOQ)= primer momento en el que la concentración en plasma estaba por debajo del límite de cuantificación; t<sub>máx</sub> = tiempo de la concentración máxima en plasma.

Los datos son coherentes con una respuesta frente a la dosis a lo largo de las tres dosis sometidas a prueba (0,5, 1 y 2 mg). El gel más concentrado se absorbía mejor, aproximadamente el doble, que el gel menos concentrado, basándose en el AUC y el C<sub>av</sub>.

La tolerancia biológica fue excelente en las 36 pacientes. El tratamiento no afectó a los niveles hormonales de FSH, LH, estradiol o progesterona durante los ciclos menstruales. Además, el examen mediante ecografía de los ovarios al final del tratamiento fue normal en todas las pacientes, mostrando folículos en desarrollo de tamaño normal. Una paciente desarrolló una reacción alérgica al gel y 10 informaron de acné facial.

En resumen, este estudio indica que la exposición al 4-hidroxi-tamoxifeno tras la aplicación tópica aumenta con la dosis, que las concentraciones en plasma de 4-hidroxi-tamoxifeno son más bajas que las concentraciones de estradiol típicas (80 pg/ml) y que no existe ninguna prueba clínica o de laboratorio detectable de efectos sistémicos.

### Ejemplo 3

*Estudio para demostrar la eficacia de 4-hidroxi-tamoxifeno cutáneo en el tratamiento de queloides cicatriciales*

El objetivo principal de este estudio es demostrar que el 4-hidroxi-tamoxifeno, cuando se administra por vía cutánea, trata de manera eficaz los queloides cicatriciales.

Las pacientes a las que se les ha diagnosticado un queloide cicatricial reciben o bien placebo o bien gel de 4-hidroxi-tamoxifeno durante un periodo de 6 meses. Para el grupo de tratamiento, se administra entre 1 y 2 mg de gel g/cm<sup>2</sup> (57 mg de 4-OHT/100 g de gel) dos veces al día, es decir, entre 0,5 y 1 µg de 4-OHT/cm<sup>2</sup>. Se evalúan múltiples criterios de valoración de la eficacia clínica: (1) cada paciente evalúa el dolor, el malestar y la picazón debidos al

queloide, (2) se clasifican por fases las cicatrices usando la escala de cicatrices de Vancouver, (3) se comparan las biopsias en el nivel inicial y tras 6 meses de tratamiento mediante análisis histológico, (4) se realizan el análisis molecular de la isoforma de TGF- $\beta$  y la expresión de colágeno. Las pacientes en el grupo de tratamiento mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los criterios de valoración con respecto a las pacientes en el grupo de placebo.

# Publicaciones citadas

- 10 **Bronaugh y Maibach**, Percutaneous Absorption: Drugs Cosmetics Mechanisms Methodology, Marcel Dekker 1999. 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).
- 15 **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 de 1993).
- 20 **Chau, D., J.S. Mancoll, S. Lee, J. Zhao, L.G. Phillips, G.I. Gittes, M.T. Longaker**, Tamoxifen downregulates TGB-beta production in keloid fibroblasts, *Ann. Plast. Surg.*, 40(5): 490-3 (1998).
- 25 **Dietze, E.C., L.E. Caldwell, S.L. Grupin, M. Manzini 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 (16 de febrero de 2001).
- 30 **Fentiman, I.S.**, Tamoxifen and mastalgia. An emerging indication, *Drugs* 32: 477.80 (1986).
- 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).
- 35 **Fentiman, I.S., M. Caleffi, H. Hamed, y M.A. Chaudary**, Studies of tamoxifen in women with mastalgia, *British Journal of Clinical Practice*, Suplemento 68, 43(11): 34-36(1989).
- 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).
- 40 **Hu, D., M.A. Hughes, G.W. Cherry**, Topical tamoxifen-a potential therapeutic regimen in treating excessive dermal scarring?, *Br. J. Plast. Surg.*, 50(6): 462-9 (1998).
- Hu, D., X. Zhu, M. Xu, B. Chen, A.H. Margaret, W.C. George**, The inhibitory effect of tamoxifen on human dermal fibroblast-populated collagen lattices, *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*, (18(3): 160-2 (2002).
- 45 **IBIS Investigators**, First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial, *Lancet*, 360(9336): 817-24 (2002).
- Jordan, V.C.**, Metabolites of tamoxifen in animals and man: identification, pharmacology, and significance, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2(2) 123-38 (1982).
- 50 **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  $\alpha$  and  $\beta$ , *Endocrinology*, 138:863-870 (1997).
- 55 **Kurtenn, 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).
- Malet C, A. Gompel, P. Spritzer, N Bricourt, NH Yaneva, I. Mowszowicz, F. Kuttén y P Mauvais Jarvis**, Tamoxifen and hydroxytamoxifen isomers versus estradiol effects on normal human breast cells in culture, *Cancer Research*, 48: 7193-7199 (1988).
- 60 **Mauvais-Jarvis, P., N. Baudot, D. Castaigne, P. Banzet Y F. Kuttén**, Z-4-hydroxytamoxifen concentration and metabolism after local percutaneous administration to human breast, *Cancer Research*, 46:1521-1525 (1986).
- Mikulec, A.A., M.M. Hanasono, J. Lum, J.M. Kadleck, M. Kita, R.J. Koch**, Effect of tamoxifen on transforming growth factor betal production by keloid and fetal fibroblasts, *Arch. Facial Plast. Surg.*, 3(2): 111 (2001).
- 65 **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).

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 antiestrogens. A comparison of the activity, pharmacokinetics, and metabolic activation of the E and Z isomers of tamoxifen, *J. Steroid Biochemistry*, 16(1):1-13 (1982).

**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).

**Wijayarathne**, 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).

### Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante se dirige únicamente a ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Incluso si se ha procurado el mayor cuidado en su concepción, no se pueden excluir errores u omisiones y el OEB declina toda responsabilidad a este respecto.

- US 4919937 A, Mauvais-Jarvis [0030]

### Literatura de patentes no citadas en la descripción

• **REMINGTON**: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 836-58 [0038]

• **BRONAUGH; MAIBACH**. PERCUTANEOUS ABSORPTION: DRUGS COSMETICS MECHANISMS METHODOLOGY. Marcel Dekker, 1999 [0038]

• **BRONAUGH; MAIBACH**. Percutaneous Absorption: Drugs Cosmetics Mechanisms Methodology. Marcel Dekker, 1999 [0065]

• **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*, 2001, vol. 75, 375-80 [0065]

• **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*, July 1993, vol. 13 (4), 931-4 [0065]

• **CHAU**, D.; J.S. **MANCOLL**; S. **LEE**; J. **ZHAO**; L.G. **PHILLIPS**; G.I. **GITTES**; M.T. **LONGAKER**. Tamoxifen downregulates TGF-beta production in keloid fibroblasts. *Ann. Plast. Surg.*, 1998, vol. 40 (5), 490-3 [0065]

• **DIETZE**, E.C.; L.E. **CALDWELL**; S.L. **GRUPIN**; M. **MANCINI**; V.L. **SEEWALD**. Tamoxifen, but not 4-hydroxytamoxifen initiates apoptosis in p53(-) normal human mammary epithelial cells by inducing mitochondrial depolarization. *J. Biol. Chem.*, 16 February 2001, vol. 276 (7), 5384-94 [0065]

• **FENTIMAN**, I.S. Tamoxifen and mastalgia. An emerging indication. *Drugs*, 1986, vol. 32, 477-80 [0065]

• **FENTIMAN**, I.S.; M. **CALEFFI**; H. **HAMED**; M.A. **CHAUDARY**. Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial. *British Journal of Surgery*, 1988, vol. 75, 845-46 [0065]

• **FENTIMAN**, I.S.; M. **CALEFFI**; H. **HAMED**; M.A. **CHAUDARY**. Studies of tamoxifen in women with mastalgia. *British Journal of Clinical Practice*, 1989, vol. 68 (11), 34-36 [0065]

• **GIAMBIAGI**, N.; J.R. **PASQUALINI**. Immunological differences between the estradiol-, tamoxifen and 4-hydroxy-tamoxifen estrogen receptor complexes detected by two monoclonal antibodies. *J. Steroid Biochem*, 1988, vol. 30 (1-6), 213-7 [0065]

• **HU**, D.; M.A. **HUGHES**; G.W. **CHERRY**. Topical tamoxifen-a potential therapeutic regimen in treating excessive dermal scarring?. *Br. J. Plast. Surg.*, 1998, vol. 50 (6), 462-9 [0065]

• **HU**, D.; X. **ZHU**; M. **XU**; B. **CHEN**; A.N. **MARGARET**; W.C. **GEORGE**. The inhibitory effect of tamoxifen on human dermal fibroblast-populated collagen lattices. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*, 2002, vol. 18 (3), 160-2 [0065]

- IBIS Investigators, First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*, 2002, vol. 360 (9336), 817-24 [0065]
- JORDAN, V.C. Metabolites of tamoxifen in animals and man: identification, pharmacology, and significance. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1982, vol. 2 (2), 123-38 [0065]
- 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  $\alpha$  and  $\beta$ . *Endocrinology*, 1997, vol. 138, 863-870 [0065]
- KURTENN, F; P. MAUVAIS-JARVIS. Intratumoral levels and metabolism of 4-hydroxytamoxifen after percutaneous administration at the breast level. *C.R. Acad. Sci. III*, 1985, vol. 300, 457-462 [0065]
- MALET C; A. GOMPEL; P. SPRITZER; N BRICOURT; NH YANEVA; I. MOWSZOWICZ; F. KUTTEN; P MAUVAIS JARVIS. Tamoxifen and hydroxytamoxifen isomers versus estradiol effects on normal human breast cells in culture. *Cancer Research*, 1988, vol. 48, 7193-7199 [0065]
- MAUVAIS-JARVIS, P.; N. BAUDOT; D. CASTAIGNE; P. BANZET; F. KUTTENN. Z-4-hydroxytamoxifen concentration and metabolism after local percutaneous administration to human breast. *Cancer Research*, 1986, vol. 46, 1521-1525 [0065]
- MIKULEC, A.A.; M.M. HANASONO; J. LUM; J.M. KADLECK; M. KITA; R.J. KOCH. Effect of tamoxifen on transforming growth factor betal production by keloid and fetal fibroblasts. *Arch. Facial Plast. Surg.*, 2001, vol. 3 (2), 111 [0065]
- PUJOL, H.; J. GIRAULT; P. ROUANET; S. FOURNIER; J. GRENIER; J. SIMONY; J.B. FOURTILLAN; 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.*, 1995, vol. 36, 493-498 [0065]
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 836-858 [0065]
- ROBERTSON; KATZENELLENBOGEN. *J. Org. Chem.*, 1982, vol. 47, 2387 [0065]
- ROBERTSON, D.W.; J.A. KATZENELLENBOGEN; D.J. LONG; E.A. RORKE; B.S. KATZENELLENBOGEN. Tamoxifen antiestrogens. A comparison of the activity, pharmacokinetics, and metabolic activation of the E and Z isomers of tamoxifen. *J. Steroid Biochemistry*, 1982, vol. 16 (1), 1-13 [0065]
- SAUVEZ, F.; D. SALIN-DROUIN; M. ATTIA; H. BERTHEUX; R. FORSTER. Cutaneously applied 4-hydroxytamoxifen is not carcinogenic in female rats. *Carcinogenesis*, 1999, vol. 20, 843-50 [0065]
- WIJAYARATNE, A.L.; S.C. NAGEL; L.A. PAIGE; D.J. CHRISTENSEN; J.D. NORRIS; D.M. FOWLKES; D.P. MCDONNELL. Comparative Analyses of Mechanistic Difference among Antiestrogens. *Endocrinology*, 1999, vol. 140 (12), 5828-5840 [0065]



REIVINDICACIONES

1. Uso de 4-hidroxi-tamoxifeno para la preparación de una composición farmacéutica para tratar o prevenir cicatrices, o una herida o incisión que corre el riesgo de desarrollar una cicatrización excesiva, mediante administración local.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que dicha cicatriz es un queloide cicatricial.

3. Uso según la reivindicación 1, en el que dicha cicatriz corre el riesgo de convertirse en un queloide cicatricial.

4. Uso según la reivindicación 1, en el que dicha cicatriz es una cicatriz hipertrófica.

5. Uso según la reivindicación 1, en el que dicha cicatriz corre el riesgo de convertirse en una cicatriz hipertrófica.

6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho 4-hidroxi-tamoxifeno está en una forma que puede administrarse por vía cutánea.

7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho 4-hidroxi-tamoxifeno está en una forma que puede administrarse mediante inyección.

8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho 4-hidroxi-tamoxifeno se suministra mediante un implante de un polímero de liberación controlada u otro dispositivo de suministro que incorpora 4-hidroxi-tamoxifeno.

9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho 4-hidroxi-tamoxifeno está en un vehículo que contiene un potenciador de la penetración.

10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho 4-hidroxi-tamoxifeno es una combinación de isómeros de Z y E.

11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho 4-hidroxi-tamoxifeno es predominantemente un isómero Z.

12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que se administran entre aproximadamente 0,25 y 3,0 ug de dicho 4-hidroxi-tamoxifeno por cm<sup>2</sup> de cicatriz al día.

13. Uso según la reivindicación 12, en el que dicha composición farmacéutica puede administrar entre aproximadamente 0,5 y 2,5 ug de dicho 4-hidroxi-tamoxifeno por cm<sup>2</sup> de cicatriz al día.

14. Uso según la reivindicación 13, en el que dicha composición farmacéutica puede administrar aproximadamente 1,0 ug de dicho 4-hidroxi-tamoxifeno por cm<sup>2</sup> de cicatriz al día.

15. Uso según la reivindicación 13, en el que dicha composición farmacéutica puede administrar aproximadamente 2,0 ug de dicho 4-hidroxi-tamoxifeno por cm<sup>2</sup> de cicatriz al día.

16. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 ó 9 a 15, en el que dicho 4-hidroxi-tamoxifeno está formulado en una forma de administración percutánea seleccionada de la siguiente lista: una pomada, una crema, un parche, un gel, una emulsión, un polvo y un aceite.

17. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 ó 9 a 15, en el que dicho 4-hidroxi-tamoxifeno está formulado en un gel hidroalcohólico.

18. Uso según la reivindicación 17, en el que dicho gel hidroalcohólico comprende alcohol etílico, miristato de isopropilo e hidroxipropilcelulosa.

19. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 ó 9 a 15, en el que dicho 4-hidroxi-tamoxifeno está formulado en una disolución hidroalcohólica.

20. Uso según la reivindicación 19, en el que dicha disolución hidroalcohólica comprende alcohol etílico, miristato de isopropilo e hidroxipropilcelulosa.

Figura 1: Representación del metabolismo de tamoxifeno

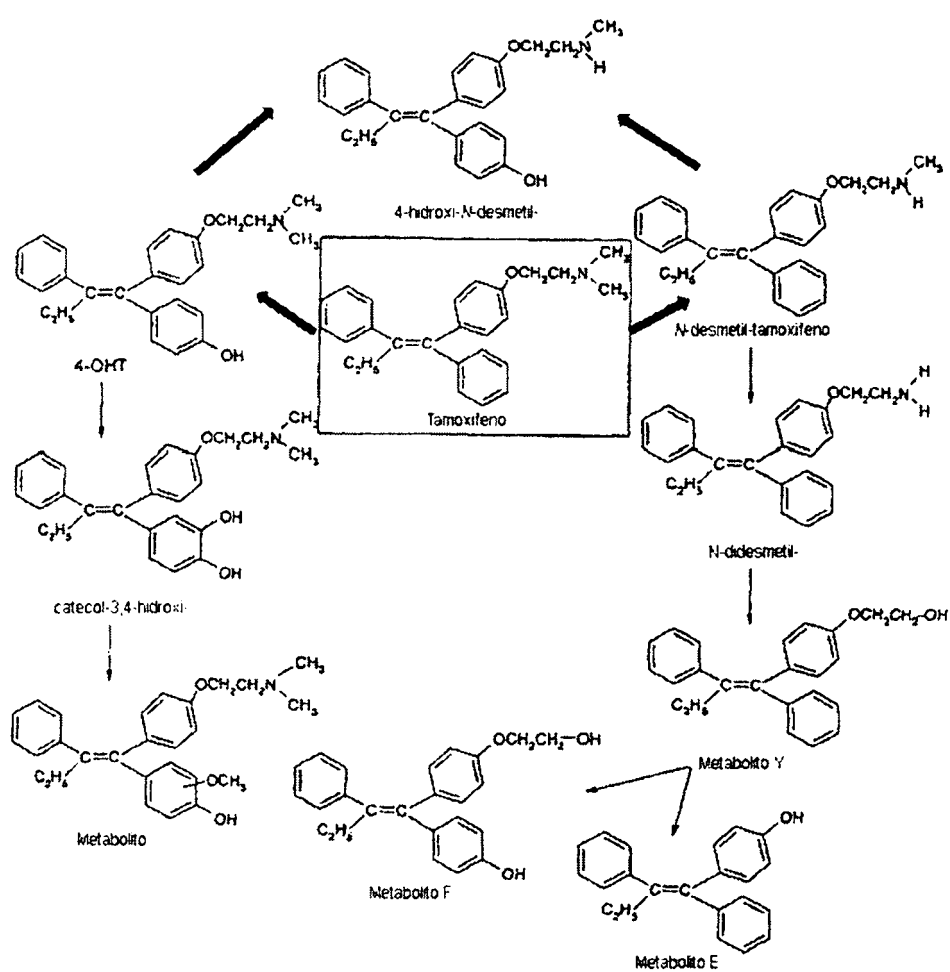


Figura 2: Media  $\pm$  DE de la concentración en plasma de 4-hidroxi-tamoxifeno en mujeres sanas tras la última administración cutánea (día 25 del segundo ciclo)

