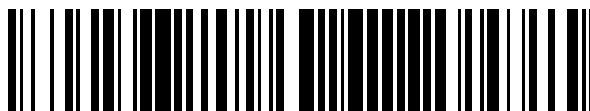


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 917**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2007 PCT/US2007/085443**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2008 WO08070463**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2007 E 07871563 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2101731**

54 Título: **Endoxifeno para su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

21.11.2006 US 860420 P
22.11.2006 US 860788 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.04.2018

73 Titular/es:

JINA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
28100 NORTH ASHLEY CIRCLE, SUITE 103
LIBERTYVILLE IL 60048, US

72 Inventor/es:

AHMAD, ATEEQ;
ALI, SHOUKATH M.;
AHMAD, MOGHIS U.;
SHEIKH, SAIFUDDIN y
AHMAD, IMRAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 665 917 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

Endoxifeno para su uso en el tratamiento del cáncer

La presente solicitud reivindica prioridad para las Solicitudes Provisionales de Estados Unidos con número de serie 60/860,420, presentada el 21 de noviembre de 2006, y 60/860,788, presentada el 22 de noviembre de 2006.

5 Campo de la invención

La invención se refiere al endoxifeno para su uso como se reivindica actualmente. La invención también se refiere a liposomas y otras formulaciones tales como complejos, vesículas, emulsiones, micelas y micelas mixtas de endoxifeno, y sus usos, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades de mama, en seres humanos y animales. La invención en particular se refiere a composiciones que comprenden complejos de endoxifeno lípido, y su uso para el tratamiento de enfermedades mamarias, en particular enfermedad mamaria benigna y maligna, potenciando la regresión de la enfermedad y reduciendo el riesgo de que pacientes desarrollen cáncer de mama.

Antecedentes de la invención

Cada año, más de 210.000 mujeres en los Estados Unidos desarrollan cáncer de mama. Una de cada ocho mujeres en los EE. UU. desarrollará cáncer de mama durante sus vidas. Aproximadamente el 70 por ciento de los cánceres de mama son alimentados por estrógeno y muchos son tratados con tamoxifeno, un fármaco diseñado para bloquear los efectos del estrógeno en el tejido mamario.

El tamoxifeno es un fármaco antiestrogénico prescrito para el tratamiento del cáncer de mama a largo plazo y de baja dosis. Ha sido ampliamente utilizado durante más de 30 años para el tratamiento endocrino de todas las etapas del cáncer de mama con receptores hormonales positivos (1-2). El tamoxifeno también ha sido aprobado para la prevención del cáncer de mama (3). En las mujeres, uno de los eventos adversos asociados con el tamoxifeno son los sofocos. El riesgo de sofocos es dos o tres veces mayor entre las mujeres que toman tamoxifeno que entre las que no (4). Los antidepresivos selectivos del inhibidor de la recaptación de serotonina (SSRI) se recetan para tratar los sofocos. Sin embargo, se sabe que algunos SSRIs, como la paroxetina y la fluoxetina, inhiben el citocromo P450 (CYP) 2D6 (5), una enzima que es importante para el metabolismo de muchos fármacos, incluido el tamoxifeno. Nuestra comprensión del metabolismo y efecto del tamoxifeno ha cambiado la práctica clínica a través del amplio reconocimiento de que la coprescripción de fármacos que inhiben el CYP2D6 puede comprometer la eficacia del tamoxifeno. Se sabe que la coadministración de paroxetina disminuye la concentración plasmática de un metabolito activo de tamoxifeno, 4-hidroxi-N-desmetil-tamoxifeno (endoxifeno).

El endoxifeno se genera mediante la N-desmetilación mediada por CYP3A4 y la hidroxilación de tamoxifeno mediada por CYP2D6 (véase, por ejemplo, la Figura 3). Cualquier fármaco que pueda ser sustrato de CYP3A4 o CYP2D6, especialmente CYP2D6, por ejemplo, SSRIs, puede disminuir el nivel de endoxifeno (6) y así reducir los beneficios terapéuticos del tamoxifeno. Por lo tanto, para evitar tales interacciones entre fármacos, no se deberían administrar juntos.

Recientemente, se ha demostrado que el endoxifeno es antiestrogénico en las células de cáncer de mama. Johnsen et al., "Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen", Breast Cancer Research and Treatment 85: 151-159, 2004, divulga endoxifeno que inhibe el crecimiento estimulado por estrógenos de células de cáncer de mama en diferentes concentraciones. Lim et al., "Endoxifen has antiestrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen", Proceedings of the American Association for Cancer Research 45: 867-868, 2004 divulga endoxifeno que tiene efectos antiestrogénicos en células cancerígenas mamarias. Además, se ha demostrado que el endoxifeno es más potente que el tamoxifeno (7). En pacientes tratados con tamoxifeno, el endoxifeno está presente en concentraciones más altas (12,4 ng/ml) que el 4-OH-tamoxifeno (1 ng/ml) en el plasma humano. La mayoría de los genes afectados por endoxifeno son genes regulados por estrógenos (8-9). El uso de endoxifeno, por ejemplo, en lugar de tamoxifeno, evita varios pasos metabólicos que dependen de CYP2D6.

Existe una gran necesidad de procedimientos para tratar y prevenir enfermedades de mama sin efectos secundarios sistémicos adversos significativos, particularmente en la población premenopáusica. En particular, existe la necesidad de tratamientos contra el cáncer de mama y preventivos que tengan un efecto interactivo reducido con otros medicamentos.

Sumario de la invención

La invención se establece en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones de la descripción que no entran dentro del alcance de dichas reivindicaciones se proporcionan solo con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención. También se divulgan procedimientos y composiciones para la síntesis y uso de agentes activos tales como agentes anticancerosos. La presente descripción se refiere a composiciones relacionadas con las formulaciones de endoxifeno para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer.

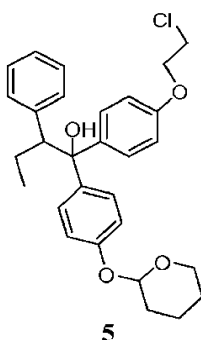
En algunos ejemplos, la presente descripción proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente activa de endoxifeno para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer. En algunos ejemplos,

el endoxifeno es una base libre, o está en forma de sal. En algunos ejemplos, el endoxifeno se encuentra en forma de una sal seleccionada del grupo de sales que consta de citrato, acetato, formiato, oxalato, tartarato, trifluoroacetato, metanosulfonato, fosfato, sulfato, cloruro, bromuro, yoduro, lactato y formiato. En algunos ejemplos, el endoxifeno está predominantemente en una forma seleccionada del grupo que consiste en isómero E, isómero Z y una mezcla de isómeros E y Z.

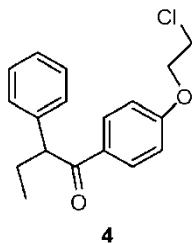
5

En algunos ejemplos, el procedimiento comprende preparar un complejo que comprende un fármaco contra el cáncer y al menos un lípido. En algunos ejemplos, el fármaco contra el cáncer es endoxifeno. En algunos ejemplos, los compuestos de la descripción no están complejados con un lípido. En algunos ejemplos, el compuesto está en forma de una base libre o está en forma de una sal.

10 En algunos aspectos, la presente descripción proporciona procedimientos para preparar endoxifeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 5 con ácido, en el que el compuesto de fórmula 5 tiene la estructura:

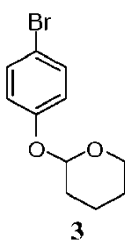


y, después de la reacción del compuesto de Fórmula 5 con ácido, hacer reaccionar el compuesto con metilamina. En algunos ejemplos, el compuesto de Fórmula 5 se prepara haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 4

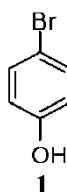


15

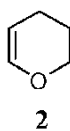
con un compuesto de fórmula 3.



En algunos ejemplos, el compuesto de fórmula 3 se prepara haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 1



20 con un compuesto de fórmula 2.



3

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona procedimientos para purificar el endoxifeno como se describe anteriormente, que comprende cristalizar el endoxifeno y/o tratar cromatográficamente dicho endoxifeno para producir una preparación purificada de endoxifeno, en el que la preparación purificada de endoxifeno contiene predominantemente isómero E, predominantemente isómero Z, o mezcla de isómeros E y Z de endoxifeno.

5 Como se describió anteriormente, en algunos ejemplos, la descripción proporciona preparaciones de endoxifeno que comprenden al menos un lípido. El al menos un lípido puede seleccionarse de entre el grupo constituido por fosfatidilcolina de huevo (EPC), fosfatidilglicerol de huevo (EPG), fosfatidilcolina de soja (SPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), disteroilfosfatidilglicerol (DSPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DMPG), colesterol (Chol), sulfato de colesterol y sus sales (CS), hemisuccinato de colesterol y sus sales (Chems), fosfato de colesterol y sus sales (CP), colesterilfosfolina y otros hidroxicolessterol o derivados del amino colesterol, succinato de colesterilo, oleato de colesterilo, polietilenglicol derivados del colesterol (colesterol-PEG), coprostanol, colestanol, colestano, ácido cólico, cortisol, corticosterona, hidrocortisona y calciferol, E-guggulsterona, Z-guggulsterona, mezcla de E- y Z-guggulsterona, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, lípidos a base de carbohidratos seleccionados de un grupo que consiste en galactolípido, manolípido, galactolecitina, β -sitosterol, estigmasterol, estigmastanol, lanosterol, α -espinasterol, latosterol, campesterol, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatildinositol, ácido fosfátidico y derivados pegilados de diestearoilfosfatidilglicerol, dipalmitoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol y dioleoilfosfatidilglicerol.

20 En algunos ejemplos, una composición de acuerdo con la presente descripción comprende endoxifeno, colesterol y/o derivados de colesterol, y uno o más fosfolípidos. En algunos ejemplos, la composición comprende un derivado de colesterol, y el derivado de colesterol es sulfato de colesterilo. En algunos ejemplos, al menos uno de los fosfolípidos es fosfatidilcolina de soja hidrogenada o fosfatidilcolina de soja.

25 En algunos ejemplos de los procedimientos y composiciones de la presente descripción, la composición comprende una forma seleccionada del grupo que consiste en polvo, solución, emulsión, micela, liposoma, partícula lipídica, gel y forma de pasta. En algunos ejemplos, la preparación de la composición que comprende un complejo comprende preparar dicho complejo en una forma liofilizada. En algunos ejemplos, la preparación del complejo en una forma liofilizada comprende usar un crioprotector, en el que dicho crioprotector comprende uno o más azúcares seleccionados del grupo que consiste en trehalosa, maltosa, lactosa, sacarosa, glucosa y dextrano. En algunos ejemplos, la composición comprende un comprimido o una cápsula llena, en donde dicho comprimido o cápsula llena opcionalmente comprende un material de recubrimiento entérico.

30 En algunos ejemplos de los procedimientos de tratamiento de la presente descripción, la enfermedad está causada por cáncer o por agentes causantes de cáncer, mientras que en algunos ejemplos, la enfermedad es una enfermedad mamaria benigna.

35 En algunos ejemplos, la administración comprende administración oral, intravenosa, subcutánea, percutánea, parenteral, intraperitoneal, rectal, vaginal y/o tópica de dicha composición a dicho sujeto.

En algunos ejemplos, la composición comprende un potenciador de la penetración, en el que dicho potenciador de la penetración comprende al menos un éster de ácido graso saturado o insaturado.

En algunos ejemplos, la composición que comprende endoxifeno se formula en un gel hidroalcohólico, una solución hidroalcohólica, un parche, una crema, una emulsión, una loción, una pomada, un polvo o un aceite.

40 En algunos ejemplos, la composición que comprende endoxifeno se formula en una composición hidroalcohólica que contiene un potenciador de la penetración, un vehículo acuoso, un vehículo alcohólico y un agente gelificante.

En algunos ejemplos, la composición hidroalcohólica comprende un agente neutralizante.

45 En algunos ejemplos, la composición hidroalcohólica comprende endoxifeno de 0,01 % a 0,20 % en peso; miristato de isopropilo de 0,1 % a 2,0 %, preferiblemente de 0,5 % a 2,0 % en peso; alcohol de 50,0 % a 80,0 %, preferiblemente 60,0 % a 75,0 % en peso; vehículo acuoso de 20,0 % a 60,0 %, preferiblemente de 25,0 % a 50,0 % en peso; y agente gelificante de 1,0 % al 10,0 %, preferiblemente 0,5 % a 5,0 % en peso. En algunos ejemplos, en los que el porcentaje de componentes es peso a peso de la composición.

En algunos ejemplos, el alcohol es etanol o isopropanol, y se constituye en forma absoluta.

En algunos ejemplos, el vehículo acuoso es una solución regulada con fosfato.

50 En algunos ejemplos, el agente gelificante se selecciona del grupo que consiste en ácido poliacrílico, hidroxipropilcelulosa y un derivado de celulosa que no sea hidroxipropilcelulosa.

55 En algunos ejemplos, la composición hidroalcohólica comprende además un agente neutralizante, en el que dicho agente neutralizante se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, aminometilpropanol, arginina, trolamina y trometamina, y en el que dicho agente neutralizante existe en una proporción agente neutralizante/agente gelificante de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1.

En algunos aspectos, la descripción proporciona procedimientos para administrar endoxifeno, que comprende: proporcionar cualquiera de las composiciones descritas anteriormente y administrar la composición de manera que exponga la composición a una célula.

En algunos ejemplos, la célula es in vivo.

- 5 En algunos ejemplos de la descripción, el huésped es un mamífero.

La presente descripción también proporciona cualquiera de las composiciones anteriores para inhibir el carcinoma de mama dependiente de hormonas en un mamífero.

- 10 La presente descripción proporciona además endoxifeno como se reivindica para inhibir un cáncer en un mamífero, incluyendo dicho cáncer, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, leucemia, cáncer renal, melanoma, cáncer del sistema nervioso central y cáncer de próstata en un mamífero; el procedimiento comprende administrar cualquiera de las composiciones anteriores a dicho mamífero (por ejemplo, un ser humano).

La presente descripción proporciona además composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente activa de un complejo que comprende endoxifeno y al menos un lípido, en el que dicho endoxifeno es una base libre o está en forma de una sal.

- 15 En algunos ejemplos, la composición que comprende endoxifeno se formula en un gel hidroalcohólico, una solución hidroalcohólica, un parche, una crema, una emulsión, una loción, una pomada, un polvo o un aceite.

En algunos ejemplos, la composición que comprende endoxifeno se formula en una composición hidroalcohólica que contiene un potenciador de la penetración, un vehículo acuoso, un vehículo alcohólico y un agente gelificante.

En algunos ejemplos, la composición hidroalcohólica comprende un agente neutralizante.

- 20 En algunos ejemplos, la composición hidroalcohólica comprende endoxifeno de 0,01 % a 0,20 % en peso; miristato de isopropilo de 0,1 % a 2,0 %, preferiblemente de 0,5 % a 2,0 % en peso; alcohol de 50,0 % a 80,0 %, preferiblemente 60,0 % a 75,0 % en peso; vehículo acuoso de 20,0 % a 60,0 %, preferiblemente 25,0 % a 50,0 % en peso; y agente gelificante de 1,0 % a 10,0 %, preferiblemente de 0,5 % a 5,0 % en peso. En algunos ejemplos, en los que el porcentaje de componentes es peso a peso de la composición.

- 25 La presente invención se define en las reivindicaciones.

Descripción de los dibujos

Figura 1 Diagrama del compuesto I.

Figura 2 diagrama de las realizaciones para la síntesis de los compuestos 3, 5 y I.

Figura 3 diagrama de porciones de las vías metabólicas de tamoxifeno.

- 30 **Definiciones**

Tal como se usa aquí, los términos "huésped", "sujeto" y "paciente" se refieren a cualquier animal, incluidos seres humanos y no humanos (por ejemplo, perros, gatos, vacas, caballos, ovejas, aves de corral, peces, crustáceos) que sea estudiado, analizado, probado, diagnosticado o tratado. Como se usa aquí, los términos "huésped", "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente, a menos que se indique lo contrario.

- 35 Como se usa aquí, los términos "sujeto con riesgo de cáncer" se refieren a un sujeto identificado de estar en riesgo de desarrollar cáncer, por ejemplo, por antecedentes de salud anteriores, datos genéticos.

Como se usa aquí, el término "fármaco anticanceroso" se refiere a un agente usado para tratar o prevenir el cáncer. Dichos agentes incluyen moléculas pequeñas, fármacos, anticuerpos, productos farmacéuticos.

- 40 Como se usa aquí, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de una composición activa (por ejemplo, un compuesto o composición farmacéutica proporcionada como un componente en una formulación lipídica) suficiente para producir resultados beneficiosos o deseados. Se puede administrar una cantidad efectiva en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones.

- 45 Como se usa aquí, los términos "activo" o "farmacéuticamente activo" como se usa en referencia a un agente, fármaco, composición o compuesto, se refiere a un agente que, tras la administración o aplicación, produce un resultado beneficioso, deseado o esperado. La administración puede estar en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones.

- 50 Los términos "agente" y "compuesto" se usan aquí indistintamente para referirse a cualquier átomo, molécula, mezcla o composición más compleja que tenga una característica atribuida. Por ejemplo, un "agente activo" o "compuesto activo" se refiere a cualquier átomo, molécula, preparación, mezcla que, tras la administración o aplicación, produce un resultado beneficioso, deseado o esperado.

Como se usa aquí, el término "tratar" incluye administrar terapia para prevenir, curar o aliviar/prevenir los síntomas asociados con un trastorno, enfermedad, lesión o afección específica.

5 Como se usa aquí, el término "tratamiento" o equivalentes gramaticales abarca la mejora y/o la inversión de los síntomas de la enfermedad (por ejemplo, cáncer), o reducción de riesgo de aparición de la enfermedad. Un compuesto que causa una mejora en cualquier parámetro asociado con la enfermedad cuando se usa en los procedimientos de cribado de la presente descripción se puede identificar de ese modo como un compuesto terapéutico. El término "tratamiento" se refiere tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas. Por ejemplo, aquellos que pueden beneficiarse del tratamiento con composiciones y procedimientos de la presente descripción incluyen a aquellos que ya tienen una enfermedad y/o trastorno (por ejemplo, cáncer, o síntomas o patologías consistentes con cáncer) así como aquellos en los que una enfermedad y/o trastorno debe prevenirse (por ejemplo, usando un tratamiento profiláctico de la presente descripción).

10 Como se usa aquí, el término "en riesgo de enfermedad" se refiere a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que está predispuesto a experimentar una enfermedad particular. Esta predisposición puede ser genética (por ejemplo, una tendencia genética particular a experimentar la enfermedad, tal como trastornos hereditarios), o debido a otros factores (por ejemplo, edad, peso, condiciones ambientales, exposiciones a compuestos perjudiciales presentes en el ambiente).

15 Como se usa aquí, el término "que padece de enfermedad" se refiere a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que está experimentando una enfermedad particular. Se pretende abarcar sujetos que experimentan cualquier gama de enfermedad (por ejemplo, desde manifestación subclínica a enfermedad en estado avanzado), en la que el sujeto exhibe al menos algunos de los indicios (por ejemplo, signos y síntomas) asociados con la enfermedad particular.

20 Como se usa aquí, los términos "enfermedad" y "afección patológica" se usan indistintamente para describir un estado, signos y/o síntomas que están asociados con cualquier alteración del estado normal de un animal vivo o de cualquiera de sus órganos o tejidos que interrumpe o modifica el rendimiento de las funciones normales, y puede ser una respuesta a factores ambientales (como trauma emocional, trauma físico, desnutrición, peligros industriales o clima), a agentes infecciosos específicos (como gusanos, bacterias o virus), al defecto inherente del organismo (como diversas anomalías genéticas, o combinaciones de estos y otros factores).

25 Como se usa aquí, el término "administración" se refiere al acto de administrar un fármaco, profármaco u otro agente activo, o tratamiento terapéutico (por ejemplo, composiciones de la presente descripción) a un sistema fisiológico (por ejemplo, un sujeto o células, tejidos y órganos in vivo, in vitro o ex vivo). Las vías de administración a modo de ejemplo para el cuerpo humano pueden ser a través de los ojos (oftálmico), boca (oral), piel (transdérmico), nariz (nasal), pulmones (inhalante), rectal, vaginal, mucosa oral (bucal), oído, por inyección (por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, intratumoral, intraperitoneal). La administración puede estar en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones.

30 Como se usa aquí, el término "coadministración" se refiere a la administración de al menos dos agentes (por ejemplo, dos composiciones lipídicas separadas, que contienen diferentes compuestos activos) o terapias a un sujeto. En algunos ejemplos, la coadministración de dos o más agentes o terapias es concurrente. En otros ejemplos, se administra un primer agente/terapia antes de un segundo agente/terapia. Las personas experimentadas en la técnica entienden que las formulaciones y/o las vías de administración de los diversos agentes o terapias utilizadas pueden variar. La dosificación apropiada para la coadministración puede determinarse fácilmente por una persona experimentada en la técnica. En algunos ejemplos, cuando los agentes o las terapias se coadministran, los respectivos agentes o terapias son administradas a dosificaciones menores que las apropiadas para su administración sola. Por lo tanto, la coadministración es deseable especialmente cuando la coadministración de los agentes o terapias disminuye la dosificación requerida de un agente o agentes potencialmente dañinos (por ejemplo, tóxico).

35 Como se usa aquí, el término "tóxico" se refiere a cualquier efecto perjudicial o dañino sobre un sujeto, una célula o un tejido en comparación con la misma célula o tejido antes de la administración del toxicante.

Como se usa aquí, el término "farmacéuticamente purificado" se refiere a una composición de suficiente pureza o calidad de preparación para su uso farmacéutico.

40 Como se usa aquí, el término "purificado" se refiere a un tratamiento de una composición inicial para eliminar al menos otro componente (por ejemplo, otro componente de una composición inicial (por ejemplo, tejido vegetal o animal, una muestra ambiental), un contaminante, un precursor de síntesis, o un subproducto), de modo que la proporción del componente purificado con respecto al componente eliminado es mayor que en la composición inicial.

45 Como se usa aquí, el término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo (por ejemplo, un compuesto farmacéutico activo) con un portador, inerte o activo (por ejemplo, un fosfolípido), haciendo que la composición sea especialmente adecuada para su uso diagnóstico o terapéutico in vitro, in vivo o ex vivo.

Los términos "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable", como se usan aquí, se refieren a composiciones que no producen sustancialmente reacciones adversas, por ejemplo, reacciones tóxicas, alérgicas o inmunológicas, cuando se administran a un sujeto.

5 Como se usa aquí, el término "tópicamente" se refiere a la aplicación de las composiciones de la presente descripción a la superficie de la piel y las células y tejidos de la mucosa (por ejemplo, mucosa alveolar, bucal, lingual, masticatoria o nasal y otros tejidos y células que revisten órganos huecos o cavidades corporales).

10 Como se usa aquí, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de los portadores farmacéuticos estándar que incluyen solución salina regulada con fosfato, agua, emulsiones (por ejemplo, emulsiones de aceite/agua o agua/aceite) y diversos tipos de agentes humectantes, todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, laurilsulfato de sodio, isotónicos y agentes retardantes de la absorción, desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón de sodio). Las composiciones también pueden incluir estabilizadores y conservantes. Para ejemplos de portadores, estabilizadores y adyuvantes. (Véase, por ejemplo, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Edición, Mack Publ. Co., Easton, Pa. (1975)). Además, las composiciones de la presente descripción se pueden formular para su uso hortícola o agrícola. 15 Tales formulaciones incluyen inmersiones, aerosoles, preparaciones de semillas, inyecciones de tallo, aerosoles y neblinas.

20 Como se usa aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal (por ejemplo, obtenida por reacción con un ácido o una base) de un compuesto de la presente descripción que se tolera fisiológicamente en el sujeto diana (por ejemplo, un sujeto mamífero, y/o in vivo o ex vivo, células, tejidos u órganos). Las "sales" de los compuestos de la presente descripción se pueden derivar de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos incluyen ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzóico, malónico, sulfónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como 25 intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de bases incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, sodio), hidróxidos de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amoníaco y compuestos de fórmula NW_4^+ , en el que W es alquilo C_{1-4} .

30 Ejemplos de sales incluyen: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloruro, bromuro, oxalato, yoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente invención compuestos con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ y NW_4^+ (en el que W es un grupo alquilo C_{1-4}). Para su uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente descripción se contemplan como siendo farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. 35

40 Para su uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente descripción se contemplan como farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

Como se usa aquí, el término "hidroalcohólico" como se usa en referencia a una sustancia o composición indica que dicha sustancia o composición comprende agua y alcohol.

45 Como se usa aquí, el término "agente gelificante" se refiere a una composición que, cuando se disuelve, suspende o dispersa en un fluido (por ejemplo, un fluido acuoso tal como agua o una solución reguladora), forma un semisólido gelatinoso (por ejemplo, gel lubricante). Los ejemplos de agentes gelificantes incluyen hidroxietil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil guar, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, carbómero, alginato, gelatina y poloxámero.

50 Como se usa aquí, el término "secado" como se usa en referencia a una composición se refiere a eliminar el componente o componentes de disolvente a niveles que ya no soportan reacciones químicas. El término también se usa en referencia a una composición que se ha secado (por ejemplo, una preparación seca o composición seca). Las personas experimentadas en la técnica apreciarán que una composición puede "secarse" mientras todavía tiene un contenido residual de disolvente o humedad después de, por ejemplo, liofilización, o que una composición seca puede, después del final de un proceso de secado, absorber humedad higroscópicamente, por ejemplo, de la atmósfera. El término "secado" abarca una composición con un contenido de humedad aumentado debido a la absorción higroscópica. 55

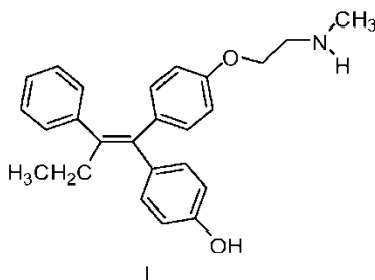
Como se usa aquí, el término "agente protector" se refiere a una composición o compuesto que protege la actividad o integridad de un agente activo (por ejemplo, un fármaco anticanceroso) cuando el agente activo se expone a ciertas condiciones (por ejemplo, secado, congelación). En algunos ejemplos, un agente protector protege un agente activo durante un proceso de congelación (es decir, es un "crioprotector"). Los ejemplos de agentes protectores incluyen sólidos lácteos no grasos, trehalosa, glicerol, betaína, sacarosa, glucosa, lactosa, dextrano, polietilenglicol, sorbitol, manitol, polivinil propileno, glutamato de potasio, glutamato monosódico, detergente Tween 20, detergente Tween 80, y un hidrocloreuro de aminoácido.

Como se usa aquí, el término "excipiente" se refiere a un ingrediente inactivo (es decir, no activo farmacéuticamente) añadido a una preparación de un ingrediente activo. Los agentes gelificantes y protectores descritos aquí pueden denominarse generalmente como "excipientes".

Como se usa aquí, el término "kit" se refiere a cualquier sistema de administración para administrar materiales. En el contexto de la actividad de cinasas o ensayos de inhibición, tales sistemas de administración incluyen sistemas que permiten el almacenamiento, transporte o administración de reactivos de reacción y/o materiales de soporte (por ejemplo, reguladores, instrucciones escritas para realizar el ensayo) de un lugar a otro. Por ejemplo, los kits incluyen uno o más recintos (por ejemplo, cajas) que contienen los reactivos de reacción y/o los materiales de soporte relevantes. Como se usa aquí, el término "kit fragmentado" se refiere a sistemas de administración que comprenden dos o más recipientes separados que contienen cada uno una subporción de los componentes totales del kit. Los recipientes pueden ser suministrados al receptor previsto juntos o por separado. Por ejemplo, un primer recipiente puede contener un agente para su uso en un ensayo, mientras que un segundo recipiente contiene estándares para comparar con los compuestos de prueba. El término "kit fragmentado" pretende incluir kits que contienen Reactivos Específicos para Analitos (ASRs) regulados bajo la sección 520(e) de la Ley Federal de Alimentos, Fármacos y Cosméticos. De hecho, cualquier sistema de administración que comprenda dos o más recipientes separados que contengan cada uno una subporción de los componentes totales del kit se incluyen en el término "kit fragmentado". Por el contrario, un "kit combinado" se refiere a un sistema de administración que contiene todos los componentes de un ensayo de reacción en un único recipiente (por ejemplo, en una única caja que aloja cada uno de los componentes deseados). El término "kit" incluye tanto kits fragmentados como combinados.

Descripción detallada

La presente descripción proporciona composiciones y procedimientos para administrar endoxifeno de Fórmula I, por ejemplo, a un huésped mamífero. En algunos ejemplos de la presente descripción, el endoxifeno es un isómero E, mientras que en otros ejemplos, es un isómero Z, mientras que todavía en otros ejemplos, es una mezcla de isómeros E y Z.



Un aspecto de la presente descripción incluye endoxifeno, análogos de endoxifeno y derivados de endoxifeno, que incluyen endoxifeno, tamoxifeno y 4-hidroxitamoxifeno. También puede encontrar uso con otros agentes antineoplásicos como paclitaxel, docetaxel, melfalán, clometina, extramustínfosfato, uramustina, ifosfamida, mannomustina, trifosfamida, estreptozotocina, mitobronitol, mitoxantrona, metotrexato, fluorouracilo, citarabina, tegafur, idoxida, taxol, paclitaxel, daunomicina, daunorrubicina, bleomicina, anfotericina, carboplatino, cisplatino, BCNU, vincristina, camptotecina, SN-38, doxorubicina y etopsido. También se incluyen inhibidores esteroideos y no esteroideos utilizados en el tratamiento del cáncer, como bicautamida, exemestano, formestano, letrozol, anastrozol y sus análogos.

El endoxifeno de fórmula I se puede preparar mediante cualquier procedimiento deseado para su uso en los tratamientos de la presente descripción pero, en algunos ejemplos, la presente descripción proporciona procedimientos particulares para la preparación de endoxifeno. Un procedimiento preferido de la presente descripción se expone en la Figura 2. En este procedimiento, 4-bromofenol **1** se hace reaccionar con 3,4-dihidropirano **2** en presencia de ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico), para dar el compuesto **3**. El compuesto **3** luego se hace reaccionar con magnesio convirtiéndose en un disolvente anhidro adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano). Esto es seguido por la reacción con 1-[4-(2-cloroetoxi) fenil]-2-fenil-1-butanona **4** para proporcionar el compuesto **5** que, en la deshidratación/desprotección en presencia de ácido en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol), produce el compuesto **6**. La reacción del compuesto **6** producido con metilamina en un disolvente adecuado (por ejemplo, isopropanol) proporciona endoxifeno I.

En algunos ejemplos de la presente descripción, se puede separar una mezcla de isómeros E y Z de endoxifeno para proporcionar las preparaciones purificadas de isómeros E y Z de endoxifeno. La separación de los isómeros E y Z del endoxifeno en la presente descripción puede realizarse, por ejemplo, mediante cristalización o purificación mediante cromatografía en columna líquida (LC), o cromatografía en columna líquida a alta presión (HPLC).

5 Los disolventes adecuados que pueden emplearse en la presente descripción para la separación de isómeros E y Z del endoxifeno incluyen hexanos, heptanos, benceno; tolueno; acetato de etilo; acetonitrilo; disolventes de cloración tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-diclorometano, cetonas (por ejemplo, acetona, 2-butanona), éteres como éter dietílico, diisopropil éter, metilbutil éter y tetrahidrofurano, alcoholes como metanol, alcohol etílico, y alcohol isopropílico y agua. Se puede usar un disolvente para la cristalización como un único disolvente, o como una
10 mezcla de disolventes tales como hexano acetato de etilo, cloroformo acetona, cloroformo metanol, diclorometano metanol. Cuando se usa una mezcla de dos disolventes, ejemplos de proporciones de un disolvente a otro son, por ejemplo, en un intervalo tal como 9:1 a 1:9, (por ejemplo, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5; 4:6; 3:7; 2:8; 1:9).

Los disolventes que encuentran uso en la preparación de endoxifeno de acuerdo con la presente descripción incluyen tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, N,N'-dimetilformamida,
15 dimetilsulfóxido, tolueno, piridina, metanol, etanol, isopropanol, acetona, 2-butanona, hexano, heptano, pentano, acetato de etilo.

Los ácidos que encuentran uso en la preparación de endoxifeno de acuerdo con la presente descripción incluyen ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico.

20 Los productos intermedios y finales de la presente descripción se pueden purificar mediante cromatografía en columna usando un único disolvente o una mezcla de disolventes orgánicos comunes tales como hexano pentano, heptano, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, metanol, acetona.

Como se indicó anteriormente, los productos intermedios y el producto final de la presente descripción, pueden, en algunos ejemplos, purificarse por cristalización. Los disolventes que encuentran uso en la cristalización de
25 intermedios y productos incluyen hidrocarburos tales como pentanos, hexanos, heptanos, benceno; tolueno; acetato de etilo; acetonitrilo; disolventes de cloración tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-diclorometano; cetonas, por ejemplo, acetona, 2-butanona; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, metil butil éter, tetrahidrofurano; alcoholes tales como metanol, alcohol etílico, alcohol isopropílico. Se puede usar un disolvente para la cristalización como un único disolvente o mezcla de disolventes. Las mezclas a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, hexano acetato de etilo, cloroformo acetona, cloroformo metanol, diclorometano metanol. Cuando se usa una mezcla de dos disolventes, ejemplos de proporciones de un disolvente a otro son, por ejemplo, en un intervalo tal como 9:1 a 1:9, (por ejemplo, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5; 4:6; 3:7; 2:8; 1:9).

Un objetivo es proporcionar endoxifeno E o endoxifeno Z con al menos 80 % de pureza, tal como al menos 90 % de pureza o al menos 95 % de pureza o al menos 98 % de pureza o al menos 99 % de pureza o al menos 100 % de pureza.
35

Otro objetivo es proporcionar endoxifeno solubilizado en, por ejemplo, ácido acuoso. Los ácidos adecuados para solubilizar endoxifeno incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico. El pH de la solución ácida que comprende endoxifeno puede ajustarse con una base o reguladores adecuados. Los ejemplos de base y reguladores incluyen hidróxido de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, succinato de sodio, monofosfato de sodio, difosfato de sodio, trifosfato de sodio, oxalato de sodio, tartarato de sodio, hidróxido de amonio, acetato de amónico. En algunos ejemplos, un codisolvente también se puede usar para solubilizar endoxifeno. Los ejemplos de codisolvente incluyen etanol, isopropanol, detergentes tales como Tween 20 y polisorbato.

En ciertos ejemplos, el pH de una composición que contiene endoxifeno de acuerdo con la presente descripción está entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 8,0, y preferiblemente entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 8,0, y lo más preferiblemente entre aproximadamente 5,5 y aproximadamente 7,5.

En algunos ejemplos, la presente descripción se refiere a composiciones y procedimientos para la administración de endoxifeno o complejos de endoxifeno lípido a un huésped mamífero. Cualquier cantidad adecuada de endoxifeno puede usarse en la formación de complejos. Cantidades adecuadas de endoxifeno son aquellas cantidades que pueden incorporarse de forma estable en los complejos de la presente descripción.
50

En algunos ejemplos, la composición comprende un complejo lipídico con endoxifeno en el que el complejo contiene deseablemente lípido o una mezcla de lípidos. Los complejos pueden estar en forma, por ejemplo, de micelas, vesículas o emulsiones sin exclusión de otras formas. Las micelas pueden estar en forma de micelas monoméricas, diméricas, poliméricas o mixtas. Los complejos que incluyen micelas y emulsiones están predominantemente en el intervalo de tamaño de 50 nm a 20 micras, preferiblemente en un intervalo de tamaño de 50 nm a 5 micras. En los complejos, el agente activo puede estar enlazado al lípido por enlaces covalentes, hidrófobos, electrostáticos, de hidrógeno u otros, y se considera enlazado incluso cuando el fármaco está simplemente atrapado dentro del interior de las estructuras lipídicas.
55

Los complejos de endoxifeno lípidos pueden contener, por ejemplo, colesterol o derivados de colesterol o una mezcla de colesterol y derivados de colesterol. Los derivados del colesterol que encuentran uso incluyen colesteril hemisuccinato, colesteril succinato, colesteril oleato, colesteril linoleato, colesteril eicosapentenoato, colesteril linolenato, colesteril araquidonato, colesteril palmitato, colesteril estearato, colesteril miristato, polietilenglicol

5 derivados del colesterol (colesterol-PEG), colesterol soluble en agua (por ejemplo, colesterol metil- β -ciclodextrina), coprostanol, colestanol o colestano, ácido cólico, cortisol, corticosterona o hidrocortisona y 7-deshidrocolesterol.

En algunos ejemplos, las composiciones también incluyen α -, β -, γ -tocoferoles, vitamina E, calciferol, derivados de ácidos orgánicos de α -, β -, γ -tocoferoles, tales como hemisuccinato de α -tocoferol (THS), succinato de α -tocoferol y/o mezclas de los mismos.

10 En otros algunos ejemplos, los complejos de endoxifeno lípidos de la presente descripción contienen esteroides. Los esteroides que encuentran uso incluyen β -sitosterol, estigmasterol, estigmastanol, lanosterol, α -espinasterol, latosterol, campesterol y/o mezclas de los mismos.

Las composiciones de la presente descripción también incluyen complejos de endoxifeno con ácidos grasos libres y/o sus sales o sus ésteres. Los ácidos grasos preferidos oscilan desde aquellos con longitudes de cadena de carbono de aproximadamente C₂ a C₃₄, preferiblemente entre aproximadamente C₄ y aproximadamente C₂₄, e incluyen ácido tetranóico (C_{4:0}), ácido pentanóico (C_{5:0}), ácido hexanóico (C_{6:0}), ácido heptanóico (C_{7:0}), ácido octanóico (C_{8:0}), ácido nonanóico (C_{9:0}), ácido decanóico (C_{10:0}), ácido undecanóico (C_{11:0}), ácido dodecanóico (C_{12:0}), ácido tridecanóico (C_{13:0}), ácido tetradecanóico (mirístico) (C_{14:0}), ácido pentadecanóico (C_{15:0}), ácido hexadecanóico (palmítico) (C_{16:0}), ácido heptadecanóico (C_{17:0}), ácido octadecanóico (estearico) (C_{18:0}), ácido nonadecanóico (C_{19:0}), ácido eicosanóico (araquídico) (C_{20:0}), ácido heneicosanóico (C_{21:0}), ácido docosanóico (behénico) (C_{22:0}), ácido tricosanóico (C_{23:0}), ácido tetracosanóico (C_{24:0}), ácido 10-undecenoico (C_{11:1}), ácido 11-dodecenoico (C_{12:1}), ácido 12-tridecenoico (C_{13:1}), ácido miristoléico (C_{14:1}), ácido 10-pentadecenoico (C_{15:1}), ácido palmitoléico (C_{16:1}), ácido oléico (C_{18:1}), ácido linoléico (C_{18:2}), ácido linolénico (C_{18:3}), ácido eicosenoico (C_{20:1}), ácido eicosdienoico (C_{20:2}), ácido eicosatrienoico (C_{20:3}), ácido araquidónico (ácido cis-5,8,11,14-eicosatetraenoico) y ácido cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico, entre otros. También se pueden emplear otros ácidos grasos en las composiciones. Ejemplos de tales incluyen ácidos grasos saturados tales como ácido etanóico (o acético), ácido propanóico (o propiónico), ácido butanóico (o butírico), ácido hexacosanóico (o cerótico), ácido octacosanóico (o montánico), ácido triacontanóico (o melísico), ácido dotriacontanóico (o lacerico), ácido tetratriacontanóico (o géddico), ácido pentatriacontanóico (o ceroplástico); ácidos grasos monoetenóicos insaturados tales como ácido trans-2-butenóico (o crotónico), ácido cis-2-butenóico (o isocrotónico), ácido 2-hexenoico (o isohidrosórbico), ácido 4-decanóico (u obtusílico), ácido 9-decanóico (o caproléico), ácido 4-dodecenoico (o lindérico), ácido 5-dodecenoico (o denticético), ácido 9-dodecenoico (o lauroleico), ácido 4-tetradecenoico (o tzusuico), ácido 5-tetradecenoico (o fisetéico), ácido 6-octadecenoico (o petroselénico), ácido trans-9-octadecenoico (o elaidico), ácido trans-11-octadecenoico (o vaccínico), ácido 9-eicosenoico (o gadoléico), ácido 11-eicosenoico (o gondóico), ácido 11-docosenoico (o cetoleico), ácido 13-docosenoico (o erúlico), ácido 15-tetracosenoico (o nervónico), ácido 17-hexacosenoico (o ximénico), ácido 21-triacontenoico (o lumequéico) y similares; ácidos grasos insaturados dienóicos tales como ácido 2,4-pentadienoico (o β -vinilacrílico), ácido 2,4-hexadienoico (o sórbico), ácido 2,4-decadienoico (o estilíngico), ácido 2,4-dodecadienoico, ácido 9,12-hexadecadienoico, ácido cis-9, cis-12-octadecadienoico (o α -linoléico), ácido trans-9, trans-12-octadecadienoico (o linolelaídico), ácido trans-10,trans-12-octadecadienoico, ácido 11,14-eicosadienoico, ácido 13,16-docosadienoico, ácido 17,20-hexacosadienoico; ácidos grasos insaturados trienóicos tales como ácido 6,10,14-hexadecatrienóico (o hiragónico), ácido 7,10,13-hexadecatrienóico, ácido cis-6, cis-9-cis-12-octadecatrienóico (o γ -linoléico), ácido trans-8, trans-10- trans-12-octadecatrienóico (o β -caléndico), ácido cis-8, trans-10-cis-12-octadecatrienóico, ácido cis-9, cis-12-cis-15-octadecatrienóico (o α -linolénico), ácido trans-9, trans-12-trans-15-octadecatrienóico (o α -linolenelaídico), ácido cis-9, trans-11-trans-13-octadecatrienóico (o α -eleosteárico), ácido trans-9, trans-11-trans-13-octadecatrienóico (o β -eleosteárico), ácido cis-9, trans-11-cis-13-octadecatrienóico (o punícico), ácido 5,8,11-eicosatrienoico, ácido 8,11,14-eicosatrienoico; ácidos grasos insaturados tetraenoicos tales como ácido 4,8,11,14-hexadecatetraenoico, ácido 6,9,12,15-hexadecatetraenoico, ácido 4,8,12,15-octadecatetraenoico (o moróctico), ácido 6,9,12,15- octadecatetraenoico, ácido 9,11,13,15-octadecatetraenoico (o α - o β -parinárico), ácido 9,12,15,18-octadecatetraenoico, ácido 4,8,12,16-eicosatetraenoico, ácido 6,10,14,18-eicosatetraenoico, ácido 4,7,10,13-docasatetraenoico, ácido 7,10,13,16-docasatetraenoico, ácido 8,12,16,19-docasatetraenoico; ácidos grasos insaturados penta- y hexa-enoicos tales como ácido 4,8,12,15,18-eicosapentaenoico (o timonodónico), ácido 4,7,10,13,16-docosapentaenoico, ácido 4,8,12,15,19-docosapentaenoico (o clupanodónico), ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenoico, ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico, ácido 4,8,12,15,18,21-tetracosahexaenoico (o nisínico); ácidos grasos de cadena ramificada tales como ácido 3-metilbutanóico (o isovalérico), ácido 8-metildodecanóico, ácido 10-metilundecanóico (o isolaúrico), ácido 11-metildodecanóico (o isoundecílico), ácido 12-metiltridecanóico (o isomirístico), ácido 13-metiltetradecanóico (o isopentadecílico), ácido 14-metilpentadecanóico (o isopalmítico), ácido 15-metilhexadecanóico, 10-metilheptadecanóico, ácido 16-metilheptadecanóico (o isoesteárico), ácido 18-metilnonadecanóico (o isoaraquídico), ácido 20-metilenicosanóico (o isobeénico), ácido 22-metiltricosanóico (o isolignocérico), ácido 24-metilpentacosanóico (o isocerótico), ácido 26-metilheptacosanóico (o isomonatónico), ácido 2,4,6-trimetiloctacosanóico (o micoceránico o micoserósico), ácido 2-metil-cis-2-butenóico (angélico), ácido 2-metil-trans-2-butenóico (o tiglico), ácido 4-metil-3-pentenóico (o piroterébico).

En algunos ejemplos, los complejos de endoxifeno lípido contienen fosfolípidos. Puede usarse cualquier fosfolípido o mezcla de fosfolípidos adecuados. Por ejemplo, los fosfolípidos pueden obtenerse de fuentes naturales o sintetizarse químicamente. Los fosfolípidos adecuados incluyen fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilserina (PS), fosfatidilcolina (PC), fosfatidilinositol (PI), ácido fosfatídico (PA), esfingomielina, utilizados por separado o en combinación. Los fosfatidilgliceroles pueden tener cadena corta o cadena larga, saturados o insaturados tales como dimiristoilfosfatidilglicerol, dioleoilfosfatidilglicerol, diestearoilfosfatidilglicerol, dipalmitoilfosfatidilglicerol, diaraquidonoilfosfatidilglicerol, fosfatidilglicerol de cadena corta (C₆-C₈) y mezclas de los mismos. Se pueden usar ejemplos de fosfatidilcolinas que incluyen dimiristoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, dioleoilfosfatidilcolina, diaraquidonoilfosfatidilcolina, fosfatidilcolina de huevo, fosfatidilcolina de soja o fosfatidilcolina de soja hidrogenada, como pueden ser mezclas de los mismos.

De acuerdo con un aspecto, la presente descripción proporciona composiciones que comprenden endoxifeno y derivados de mono-, di- y tri-glicéridos. Los ejemplos de los glicéridos incluyen 1-oleoil-glicerol (monooleína) y 1,2-dioctanoil-sn-glicerol.

Otro aspecto proporciona formar complejos de endoxifeno con fosfolípidos funcionalizados que incluyen fosfatidiletanolamina, preferiblemente dioleoilfosfatidiletanolamina, fosfatidiltoetanol, N-biotinilfosfatidiletanolamina y fosfatidiletilenglicol.

Otro aspecto proporciona formar complejos de endoxifeno con lípidos con base de carbohidratos. Los ejemplos de lípidos con base de carbohidratos incluyen galactolípidos, manolípidos, galactolecitina.

En otro ejemplo, los complejos de endoxifeno lípido comprenden esteroides. Los esteroides que encuentran uso incluyen β -sitoesterol, estigmaesterol, estigmaestanol, lanoesterol, α -espinaesterol, latoesterol, campesterol y/o mezclas de los mismos.

Otro aspecto proporciona formar complejos de endoxifeno con guggulípido y cualquier fosfolípido adecuado. Guggulípido, o guggul, es una sustancia natural derivada del árbol de mirra mukul. La mirra mukul secreta una resina pegajosa, que se procesa para obtener guggulípido. Este extracto se ha utilizado durante miles de años en la medicina Aryuvédica para tratar la artritis y la obesidad. El guggulípido es una fuente de compuestos de esteroles tales como Z- y E-guggulesteronas, generalmente presente en una cantidad de al menos 2,5 % (10). Guggulesteronas Z y E se pueden sintetizar químicamente y, por lo tanto, se pueden usar en formulaciones de fármacos donde se necesitan formas puras de estas esteroides. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente U.S. Serie No. 60/856,952, presentada el 6 de noviembre de 2006, y PCT/US07/83832, presentada el 6 de noviembre de 2007.

Otro aspecto más proporciona la formación de complejos de endoxifeno con derivados de fosfolípidos tales como fosfolípidos pegilados. Los ejemplos de lípidos pegilados que encuentran uso incluyen los derivados de polietilenglicol (Pegilado, PEG) de diestearoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol, dioleoilfosfatidilglicerol.

En otros aspectos, la presente descripción proporciona composiciones que comprenden endoxifeno y polietilenglicol (PEG) y uno o más lípidos.

De acuerdo con otros aspectos más, la presente descripción proporciona composiciones que comprenden complejos de endoxifeno con uno o más lípidos. Los ejemplos incluyen composiciones que comprenden endoxifeno, colesterol o derivados de colesterol y uno o más fosfolípidos. Otros ejemplos de composiciones incluyen endoxifeno, β -sitosterol y uno o más fosfolípidos. En algunos ejemplos, las composiciones de la presente descripción comprenden endoxifeno y fosfatidilcolina de soja hidrogenada o fosfatidilcolina de soja.

El término "polietilenglicol (PEG)" incluye polímeros de óxido de alquileo inferior, en particular óxido de etileno (polietilenglicoles) que tienen un grupo hidroxilo esterificable al menos en un extremo de la molécula de polímero, así como derivados de tales polímeros que tienen grupos carboxi esterificables. Se prefieren polietilenglicoles de un peso molecular promedio que oscila desde 200 a 20.000; aquellos que tienen un peso molecular promedio que varía desde 500-2.000 son particularmente preferidos.

Otro aspecto proporciona formar complejos de endoxifeno con lípidos con base de carbohidratos. Los ejemplos de lípidos con base de carbohidratos incluyen galactolípidos, manolípidos, galactolecitina.

En algunos ejemplos de composiciones de la descripción, se forma un complejo que comprende endoxifeno y preferiblemente endoxifeno en agua a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, tal como entre 1 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml o entre 1 mg/ml y 10 mg/ml, más preferiblemente entre 1 mg/ml y 5 mg/ml.

En algunos ejemplos, las composiciones de la presente descripción contienen de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 90 % de lípido total, preferiblemente de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 50 % en peso de lípido total o más, preferiblemente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % en peso de lípido total.

En ciertos ejemplos, las composiciones de la presente descripción preferiblemente contienen endoxifeno, y lípido o lípidos en una proporción molar entre 1:1 a 1:100, tal como una proporción molar entre 1:1 y 1:20 o una proporción

molar entre 1:1 y 1:30, o una proporción molar entre 1:1 y 1:40 o una proporción molar entre 1:1 y 1:50, una proporción molar entre 1:1 y 1:60, una proporción molar entre 1:1 y 1:70, y una proporción molar entre 1:1 y 1:80, y proporción molar 1:90.

5 Las proporciones citadas aquí, por ejemplo, proporciones molares de componentes en una composición, se proporcionan a modo de ejemplo. Por ejemplo, un intervalo de proporciones de aproximadamente 1:10 a 1:90 abarca no solo 1:11, 1:25, 1:89, sino que incluye cualquier proporción entre 1:10 y 1:90 (por ejemplo, 1:53,637).

10 En ciertos ejemplos, las composiciones de la presente descripción preferiblemente contienen endoxifeno y fosfatidilcolina de soja hidrogenada, o fosfatidilcolina de soja, y colesterol o derivado de colesterol. Tal composición incluye endoxifeno y colesterol o derivado de colesterol preferiblemente en una proporción molar de aproximadamente 1:1-1:5, y de manera más preferible en una proporción molar de aproximadamente 1:1 a una proporción molar de aproximadamente 1:2.

Otro aspecto más es formar complejos de endoxifeno con derivados de fosfolípidos, tales como fosfolípidos pegilados. Los ejemplos incluyen los derivados de polietilenglicol (PEG) de diestearoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol, dioleoilfosfatidilglicerol.

15 En algunos ejemplos preferidos, la proporción molar de endoxifeno y fosfatidilcolina de soja hidrogenada o fosfatidilcolina de soja, en una composición que contiene endoxifeno y fosfatidilcolina o fosfatidilcolina de soja hidrogenada está entre aproximadamente 1:10 y 1:90, por ejemplo, entre aproximadamente 1:10 y 1:80 o 1:10 y 1:70 o 1:10 y 1:60 o 1:10 y 1:50 o 1:10 y 1:40 y 1:10 y 1:30. En ejemplos particularmente preferidos, la proporción molar de endoxifeno y fosfatidilcolina de soja hidrogenada o fosfatidilcolina de soja está entre 1:10 y 1:60.

20 En algunos ejemplos, las composiciones de la presente descripción preferiblemente contienen endoxifeno y lípidos totales que tienen una proporción de peso a peso entre 1:1 a 1:100 proporción tal como entre 1:1 y 1:20 o entre proporción 1:1 y 1:30 o entre proporción 1:1 y 1:40 o entre proporción 1:1 y 1:50, o entre proporción 1:1 y 1:60, o entre proporción 1:1 y 1:70, y entre proporción 1:1 y 1:80, o entre proporción 1:1 y 1:90.

25 En algunos ejemplos, el procedimiento de la presente descripción comprende solubilizar o suspender endoxifeno y lípido o lípidos juntos en una solución acuosa, por ejemplo, agua. La solución del complejo endoxifeno lípido se puede filtrar a través de filtros adecuados para controlar la distribución del tamaño de los complejos.

En algunos ejemplos, el procedimiento puede comprender mezclar lípido o lípidos juntos en agua y luego añadir endoxifeno. La solución del complejo endoxifeno lípido se puede filtrar a través de filtros adecuados para controlar la distribución del tamaño de los complejos.

30 En algunos ejemplos, el procedimiento también comprende mezclar endoxifeno y lípido o lípidos en un disolvente o disolventes orgánicos, como cloroformo o etanol o cualquier otro disolvente farmacéuticamente aceptable, y evaporar el disolvente o disolventes para formar una fase lipídica o película lipídica. La fase lipídica se hidrata a continuación con agua o una solución acuosa. Los ejemplos de soluciones acuosas incluyen cloruro de sodio al 0,9 %, soluciones que contienen azúcares tales como dextrosa, sacarosa. La solución hidratada se puede filtrar a través
35 de filtros adecuados para controlar la distribución del tamaño de los complejos.

40 En algunos ejemplos, el procedimiento comprende mezclar lípido o lípidos en un disolvente o disolventes orgánicos y evaporar el disolvente o disolventes para formar una fase lipídica o película lipídica. La fase lipídica se hidrata a continuación con una solución acuosa que contiene endoxifeno. La solución acuosa además del endoxifeno puede contener además cloruro de sodio o azúcares tales como dextrosa, sacarosa. La solución hidratada se puede filtrar a través de filtros adecuados para controlar la distribución del tamaño de los complejos.

En otros ejemplos, el procedimiento de la presente descripción comprende mezclar endoxifeno, uno o más lípidos en cualquier orden adecuado y en cualquier disolvente adecuado tal que la composición resultante de la presente invención contenga endoxifeno y uno o más lípidos.

45 En algunos ejemplos, el procedimiento de preparación de la presente descripción comprende calentar la composición que comprende endoxifeno, y el lípido o lípidos a temperaturas que oscilan entre 30-100 °C, preferiblemente entre 30-80 °C y más preferiblemente entre 30-60 °C.

50 En algunos ejemplos, el pH de la composición de la descripción oscila desde aproximadamente 3 a aproximadamente 11, mientras que se prefiere un pH entre 3,5 y aproximadamente 8 y se prefiere particularmente un pH de entre 4,0 a pH 7,5. Las soluciones acuosas que tienen un pH particular pueden prepararse a partir de agua que comprende reguladores apropiados. Los reguladores preferidos incluyen mezclas de fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, succinato de disodio. Otros reguladores que encuentran uso incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, acetato de amonio, citrato de sodio, tris (hidroximetil) aminoetano, benzoato de sodio.

55 La proporción molar de endoxifeno y fosfatidilcolina de soja hidrogenada o fosfatidilcolina de soja en la composición que contiene endoxifeno y fosfatidilcolina de soja hidrogenada o fosfatidilcolina de soja se encuentra entre 1:10 y 1:90, como entre 1:10 y 1:80 o 1:10 y 1:80 o 1:10 y 1:60 o 1:10 y 1:50 o 1:10 y 1:40 y 1:10 y 1:30. En ejemplos

preferidos, la proporción molar de endoxifeno y fosfatidilcolina de soja hidrogenada o fosfatidilcolina de soja se encuentra entre 1:5 y 1:60.

5 Como se indicó anteriormente, las composiciones se pueden filtrar para obtener un intervalo de tamaño deseado de tamaños de partículas de complejos a partir del filtrado. Los filtros que encuentran uso incluyen los que se pueden usar para obtener el intervalo de tamaño deseado de los complejos del filtrado. Por ejemplo, los complejos se pueden formar y después se pueden filtrar a través de un filtro de 5 micrómetros para obtener complejos, teniendo cada partícula un diámetro de aproximadamente 5 micrómetros o menos. Alternativamente, pueden usarse 1 µm, 500 nm, 200 nm, 100 nm u otros filtros para obtener complejos que tienen diámetros de aproximadamente 1 µm, 500 nm, 200 nm, 100 nm o cualquier intervalo de tamaño adecuado, respectivamente.

10 Cuando se desee, el complejo de endoxifeno lípido se puede secar, por ejemplo, por evaporación o liofilización. En ciertos ejemplos de la descripción, el complejo endoxifeno lípido se puede liofilizar con uno o más crioprotectores tales como azúcares. En ejemplos preferidos, los azúcares incluyen trehalosa, maltosa, lactosa, sacarosa, glucosa y dextrano. En ejemplos particularmente preferidos, se usan trehalosa y/o sacarosa. La liofilización se logra bajo vacío y puede tener lugar con o sin congelación previa de la preparación de endoxifeno lípido. Cuando se desee, los complejos se pueden resuspender en cualquier disolvente deseable incluyendo agua, solución salina, dextrosa y regulador.

15 Las preparaciones farmacéuticas que encuentran uso con las composiciones de la presente descripción incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios, soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos y geles. Para el modo de administración oral, las formas preferidas de endoxifeno o complejo lipídico de endoxifeno incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos, jarabes, soluciones acuosas, suspensiones. Para aplicación tópica y supositorios, las formas preferidas de endoxifeno o complejo lipídico de endoxifeno comprenden geles, aceites y emulsiones, tales como los que se forman mediante la adición de excipientes solubles en agua o insolubles en agua adecuados, por ejemplo, polietilenglicoles, ciertas grasas y ésteres, compuestos que tienen un mayor contenido de ácidos grasos poliinsaturados y derivados de los mismos. Los derivados incluyen mono-, di- y triglicéridos y sus ésteres alifáticos (por ejemplo, aceites de pescado, aceites vegetales) o mezclas de estas sustancias. Los excipientes adecuados son aquellos en los que los complejos de fármacos son suficientemente estables para permitir el uso terapéutico.

20 Cuando se desea, la composición que contiene endoxifeno o complejo de endoxifeno lípido se puede encapsular en cápsulas con recubrimiento entérico para protegerla de los ácidos en el estómago. El término "entérico" se refiere al intestino delgado, y los recubrimientos entéricos previenen la liberación de medicamentos antes de que lleguen al intestino delgado. La mayoría de los recubrimientos entéricos funcionan presentando una superficie que es estable a pH ácido, pero se descompone rápidamente a un pH más alto. El recubrimiento entérico de cápsulas rellenas con una composición que contiene endoxifeno o complejo de endoxifeno lípido puede realizarse como procedimientos conocidos en la técnica.

25 El complejo de endoxifeno lípido de la presente descripción puede ser de tamaño variable o puede tener un tamaño sustancialmente uniforme. Por ejemplo, el complejo puede tener un diámetro medio de aproximadamente 1 mm o menos, y más preferiblemente está en el intervalo de micras o submicras. En algunos ejemplos preferidos, los complejos tienen un diámetro promedio de aproximadamente 5 µm o menos, tal como 0,2 µm o menos o 0,1 µm o menos.

30 La tecnología descrita en la presente descripción también se puede usar para cualquier otro fármaco insoluble en agua. Los procedimientos y composiciones de la presente descripción encuentran uso junto con los procedimientos y composiciones divulgados en la solicitud U.S. Serie No. 60/850,446, presentada el 10 de octubre de 2006, solicitud PCT Serie No. PCT/US07/80984, presentada el 10 de octubre de 2007, solicitud U.S. Serie No. 60/856,952, presentada el 6 de noviembre de 2006, solicitud PCT Serie No. PCT/US07/83832, presentada el 6 de noviembre de 2007.

35 Las composiciones de la presente descripción se pueden emplear para tratar el cáncer de mama y las enfermedades relacionadas con la mama. Por ejemplo, las composiciones de la presente descripción se pueden administrar a un paciente diagnosticado con enfermedad mamaria benigna. Como se usa aquí, el término "enfermedad benigna de la mama" se refiere a una constelación de aberraciones no malignas en el tejido mamario. Las aberraciones pueden ser de naturaleza proliferativa o no proliferativa. Las enfermedades de mama benignas a modo de ejemplo tratables por las presentes composiciones incluyen adenosis, quistes, ectasia de conducto, fibroadenoma, fibrosis, hiperplasia, metaplasia y otros cambios fibroquísticos. Cada una de estas enfermedades, referidas como "cambios" o "condiciones" debido a su prevalencia, tienen características histológicas y clínicas bien definidas.

40 "Adenosis" se refiere a la enfermedad glandular generalizada de la mama. Por lo general, implica una ampliación de los lóbulos mamarios, que contienen más glándulas de lo normal. En "adenosis esclerosante" o "adenosis fibrosante", los lóbulos agrandados están distorsionados por tejido fibroso similar a una cicatriz.

45 Los "quistes" son sacos anormales llenos de material fluido o semisólido. Los quistes en la mama están marcados por células epiteliales de mama, que se desarrollan a partir de estructuras lobulares. Comienzan como exceso de

fluido dentro de las glándulas mamarias, pero pueden crecer en proporciones que estiran el tejido mamario circundante, causando dolor. Los "fibroquistes" son lesiones quísticas circunscritas por, o situadas dentro de, una cantidad conspicua de tejido conectivo fibroso.

5 La "ectasia del conducto" se refiere a la dilatación de los conductos mamarios por restos lipídicos y celulares. La ruptura de los conductos induce la infiltración de granulocitos y células plasmáticas.

"Fibroadenoma" se refiere a tumores benignos que se derivan del epitelio glandular y contienen un estroma conspicuo de fibroblastos en proliferación y tejido conectivo.

"Fibrosis" simplemente se refiere a una prominencia de tejido fibroso en la mama.

10 "Hiperplasia" se refiere a un crecimiento excesivo de células, donde varias capas de células forran la membrana basal, sin formación de tumor. La hiperplasia aumenta la masa del tejido mamario. En "hiperplasia epitelial", están involucradas las células que recubren los conductos y los lóbulos de la mama, dando lugar a los términos "hiperplasia ductal" e "hiperplasia lobular". Con base en una determinación histológica, la hiperplasia se puede caracterizar como "habitual" o "atípica".

15 "Metaplasia" se refiere a un fenómeno en el que un tejido diferenciado de un tipo se transforma en un tejido diferenciado de otro tipo. La metaplasia a menudo resulta de un cambio ambiental y permite que las células toleren mejor el cambio.

20 Las composiciones de la presente descripción se pueden administrar en cualquier forma de dosificación y mediante cualquier sistema que administre el compuesto activo endoxifeno a receptores de estrógeno de mama in vivo. En algunos ejemplos, una composición de la presente descripción se administra mediante "administración percutánea", por ejemplo, administrando el fármaco desde la superficie de la piel del paciente, a través de las capas del estrato córneo, epidermis y dermis, y hacia las microcirculaciones. Esto generalmente se logra por difusión a través de un gradiente de concentración. La difusión puede ocurrir a través de la penetración intracelular (a través de las células), la penetración intercelular (entre las células), la penetración transapéndice (a través de los folículos pilosos, el sudor y las glándulas sebáceas) o cualquier combinación de los anteriores.

25 La administración percutánea de la composición de endoxifeno de la presente descripción puede ser ventajosa porque esto puede reducir la exposición sistémica al fármaco y los riesgos de la activación no específica de los receptores de estrógenos en todo el cuerpo. Esto se debe a que la aplicación tópica de endoxifeno se absorberá principalmente en los tejidos locales. Cuando la composición que contiene endoxifeno se aplicará por vía percutánea a las mamas, se acumulará una alta concentración en los tejidos mamarios presumiblemente debido a muchos
30 receptores de estrógeno en ellos. La composición de endoxifeno se puede aplicar a cualquier superficie de la piel, preferiblemente a una o ambas mamas. Las dosis diarias a administrar pueden estimarse inicialmente en función de los coeficientes de absorción de endoxifeno, la concentración de tejido mamario que se desea y la concentración plasmática que no debe excederse. La dosis inicial puede optimizarse en cada paciente, dependiendo de las respuestas individuales.

35 La administración percutánea se puede lograr de diferentes maneras, tales como (i) mezclando la composición de endoxifeno con portadores farmacéuticos adecuados y, opcionalmente, potenciadores de la penetración para formar ungüentos, emulsiones, gel, loción, cremas o similares, donde una cantidad de dicha preparación se aplica sobre un área determinada de la piel, (ii) incorporando la composición de endoxifeno en parches o sistemas de administración transdérmica de acuerdo con la tecnología conocida en la técnica.

40 La eficacia de la administración percutánea de fármacos depende de muchos factores, como la concentración del fármaco, el área de superficie de aplicación, el tiempo y la duración de la aplicación, la temperatura de la piel, la hidratación de la piel, la irradiación previa, las propiedades fisicoquímicas del fármaco y la división del fármaco entre la formulación y la piel. En algunos ejemplos, por ejemplo, para potenciar la eficacia percutánea, las composiciones o complejos comprenden potenciadores de la penetración que mejoran la absorción percutánea reduciendo la
45 resistencia del estrato córneo alterando reversiblemente sus propiedades fisicoquímicas, cambiando la hidratación en el estrato córneo, actuando como codisolvente, o cambiando la organización de lípidos o proteínas en los espacios intracelulares. Dichos potenciadores incluyen disolventes orgánicos tales como alcohol, acetona, dimetilsulfóxido (DMSO), polietilenglicol, propoilenglicol, ácidos grasos y alcohol graso y sus derivados, ácidos hidroxílicos, pirrolidonas, urea, aceites vegetales, aceites esenciales y mezclas de los mismos. Además de los
50 potenciadores químicos, los procedimientos físicos pueden aumentar la absorción percutánea. Por ejemplo, los vendajes oclusivos inducen la hidratación de la piel. Otros procedimientos físicos incluyen iontoforesis y sonoforesis, que usan campos eléctricos y ultrasonido de alta frecuencia, respectivamente, para potenciar la absorción de fármacos que se absorben mal debido a su tamaño y características iónicas (12-13). Aquellos que están en el campo farmacéutico pueden manipular fácilmente los diversos factores y procedimientos para lograr la dosificación
55 correcta para la administración percutánea.

Para la administración percutánea, la formulación o composición que contiene endoxifeno se puede administrar en forma de pomada, emulsión (loción), crema, gel, polvo, aceite. En algunos ejemplos, la formulación comprende aditivos excipientes, incluidos aceites vegetales como aceite de soja, aceite de mostaza, aceite de almendras, aceite

de oliva, aceite de cacahuete, aceite de maní, aceite de nuez de melocotón, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de canola, grasas animales, DMSO, lipoides de lanolina, fosfátidos, hidrocarburos tales como parafina, vaselina, ceras, lecitina, agentes emulsionantes detergentes, carotina, alcoholes, glicerol, éter de glicerol, glicerina, glicol, éteres de glicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcoholes grasos no volátiles, ácidos, ésteres, compuestos alcohólicos volátiles, talco, urea, derivados de celulosa, agentes colorantes, antioxidantes y conservantes.

En algunos ejemplos, la formulación o composición que contiene endoxifeno puede administrarse como parche transdérmico. El parche puede comprender (i) una lámina de soporte impermeable a la solución, (ii) un elemento similar a una capa que tiene una cavidad, (iii) una membrana microporosa o semipermeable, (iv) una capa autoadhesiva, y (v) opcionalmente una película de respaldo removible. El elemento similar a una capa que tiene una cavidad puede estar formado por la lámina de soporte y la membrana. Alternativamente, el parche puede comprender (i) una lámina de soporte impermeable a la solución (ii) una espuma de poro abierto, una espuma de poro cerrado, una capa similar a un tejido o una capa fibrosa similar a una red como un depósito, (iii) una capa autoadhesiva, y (iv) opcionalmente una película de respaldo removible.

En algunos ejemplos, la composición que contiene endoxifeno se formula en gel hidroalcohólico y la cantidad de endoxifeno puede variar desde 0,001001 a 1,0 gramo por 100 gramos de gel, lo más preferiblemente en el intervalo de 0,01-0,20 gramos por 100 gramos de gel.

En otros ejemplos, la composición comprende uno o más ésteres de ácidos grasos como potenciador de la penetración. Uno de los ejemplos altamente preferidos de un potenciador de la penetración de un éster de ácido graso es el miristato de isopropilo. Cuando se usa miristato de isopropilo en gel, la cantidad puede variar, por ejemplo, desde 0,11 a 5,0 gramos por 100 gramos de gel, preferiblemente desde 0,5 a 2,0 gramos por 100 gramos de gel.

En otro ejemplo preferido, la composición que contiene endoxifeno también puede contener uno o más vehículos no acuosos, tales como vehículos alcohólicos. Los ejemplos de vehículos no acuosos incluyen acetato de etilo, etanol e isopropanol, preferiblemente etanol e isopropanol. Estos vehículos no acuosos pueden ser útiles para disolver tanto el agente activo endoxifeno como cualquier otro potenciador de la penetración utilizado. También tienen preferiblemente un punto de ebullición bajo, preferiblemente menos de 100 °C a presión atmosférica, para permitir una rápida evaporación al contacto con la piel. En particular, el etanol puede contribuir eficazmente a la absorción percutánea de endoxifeno al evaporarse rápidamente al contacto con la piel. La cantidad de vehículo no acuoso absoluto en una formulación de gel oscila entre 35 % a 99 % en peso, preferiblemente entre 50 % a 85 % y más preferiblemente entre 60 % a 75 %.

En otro ejemplo, la composición o formulación comprende un vehículo acuoso que permite la solubilización de moléculas hidrófilas y promueve la humectación de la piel. Un vehículo acuoso también puede regular el pH. Los vehículos acuosos incluyen soluciones reguladoras alcalinizantes y básicas, que incluyen soluciones reguladoras de fosfato (por ejemplo, fosfato de sodio dibásico o monobásico); soluciones reguladas con citrato (por ejemplo, citrato de sodio o citrato de potasio) y agua purificada. La cantidad de un vehículo acuoso oscila preferiblemente entre el 0,1 % y el 65 % en peso de la composición farmacéutica, preferiblemente entre el 15 % y el 50 %, y más preferiblemente entre el 25 % y el 40 %.

En otros ejemplos, la composición comprende uno o más agentes gelificantes para aumentar la viscosidad de la composición o formulación o para funcionar como un agente solubilizante. Puede constituir entre 0,1 % y 20 % en peso de formulación dependiendo de la naturaleza del agente gelificante, preferiblemente entre 0,5 % y 10 % y más preferiblemente entre 0,5 % y 5 %. Los agentes gelificantes pueden ser carbómeros, derivados de celulosa, poloxámeros y poloxaminas. Los agentes gelificantes preferidos son quitosano, dextrano, pectinas, gomas naturales y derivados de celulosa tales como etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC). El agente gelificante más preferido es hidroxipropil celulosa.

La composición puede comprender un agente gelificante como se describe anteriormente, en particular un polímero acrílico no preneutralizado y también comprende un agente neutralizante. La proporción de agente neutralizante/agente gelificante varía entre 10:1 a 0,1:1, preferiblemente entre 7:1 a 0,5:1, y más preferiblemente entre 4:1 a 1:1. Un agente neutralizante en presencia de polímero debería formar sales que son solubles en el vehículo. Un agente neutralizante también debe permitir un hinchamiento óptimo de las cadenas de polímero durante la neutralización de cargas y la formación de sales de polímero. Los agentes neutralizantes incluyen hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, aminometilpropanol, trolamina y trometamina. Las personas experimentadas en la materia seleccionarán un agente neutralizante de acuerdo con el tipo de agente gelificante utilizado en la composición o formulación. Sin embargo, no se requiere agente neutralizante cuando se usará un derivado de celulosa como agentes gelificantes.

En algunos aspectos, las composiciones se emplean para tratar otras enfermedades, y el medicamento se selecciona de un compuesto lipofílico o transformado en lipofílico por derivación del grupo que consiste en antiasma, antiarrítmicos, antifúngicos, antihipertensivos, anticancerosos, antibióticos, antidiabéticos, antihistamínicos, antiparasitarios, antivirales, glucósidos cardíacos, hormonas, inmunoterapias, antihipotensivos, esteroides, sedantes y analgésicos, tranquilizantes, vacunas y bloqueadores de los receptores de la superficie celular.

El uso de los términos "un" y "una" y "el" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) debe interpretarse que abarca tanto el singular como el plural, a menos que sea indicado aquí o sea claramente contradecido por el contexto. Los términos "que comprende", "que incluye", "que tiene" y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significa "que incluye") a menos que se indique lo contrario. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o de ejemplo de lenguaje (por ejemplo, "tal como") proporcionado aquí, pretende simplemente iluminar mejor la invención. Ningún lenguaje en las especificaciones debe construirse como indicativo de cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

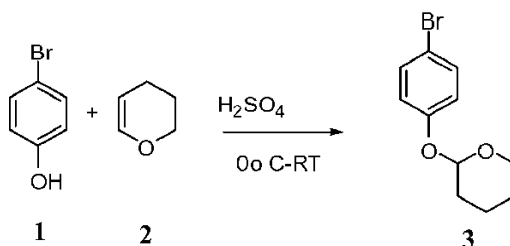
Se describen ejemplos preferidos, que incluyen el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esos ejemplos preferidos pueden ser evidentes para las personas de experiencia técnica ordinaria para emplear tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que las invenciones se pongan en práctica de otras formas que la específicamente descrita aquí. Por lo tanto, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto en materia expuesto en las reivindicaciones adjuntas al presente como lo permite la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las variaciones posibles de los mismos está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario aquí o se contradiga claramente por el contexto.

Ejemplos de referencia

Se proporcionan los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

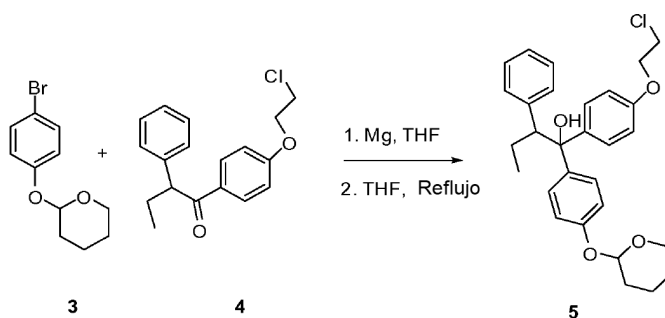
20 Síntesis del Compuesto 3



Se mezclaron 4-bromofenol (**1**, 1 kg) y 3, 4-dihidro-2H-pirano (**2**, 1,5 l) en un matraz de fondo redondo y se enfriaron a 0 °C. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml) gota a gota mientras se mantenía la temperatura por debajo de la temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con hexano y se lavó con agua (1 l) seguido de solución de bicarbonato de sodio al 5 % (1 l). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó in vacuo a 50-55 °C para dar un aceite (1,55 kg). Se añadió hexano (300 ml) al aceite y se trituro para dar el sólido blanco **3**. La suspensión se enfrió a 0 °C y se agitó durante 30 minutos antes de filtrarse y lavarse con hexano frío (100 ml) y secarse. Rendimiento 1,32 Kg.

Ejemplo de referencia 2

30 Síntesis del Compuesto 5

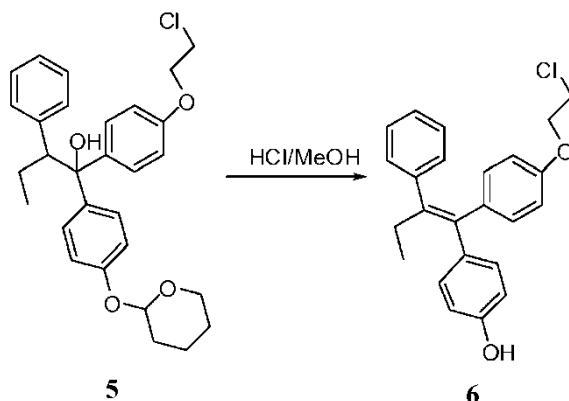


Se añadieron virutas de magnesio (115 g) a un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 l que contenía tetrahidrofurano anhidro (1 l). La mezcla se calentó a 55 °C. Se añadieron esquirlas de yodo (aproximadamente 5) en un lote seguido de bromuro de etilo (5 ml). El compuesto **3** (1,1 kg) se disolvió en THF (2 l). Se añadieron 200 ml de esta solución de inmediato a la suspensión de Mg-THF. La reacción se inició después de 30 minutos y comenzó el reflujo. La solución restante del compuesto 3 se añadió gota a gota manteniendo la temperatura de reflujo durante

un período de 1,5 horas. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas adicionales y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió (2-cloroetoxifenil) fenilbutanona (**4**, 870 g) en THF (1,5 l) gota a gota durante un período de 1 hora manteniendo la temperatura entre 30-35 °C. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico al 50 % enfriado con hielo (3 l). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con THF (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar **5** como aceite que se transportó a la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 1,57 kg.

Ejemplo de referencia 3

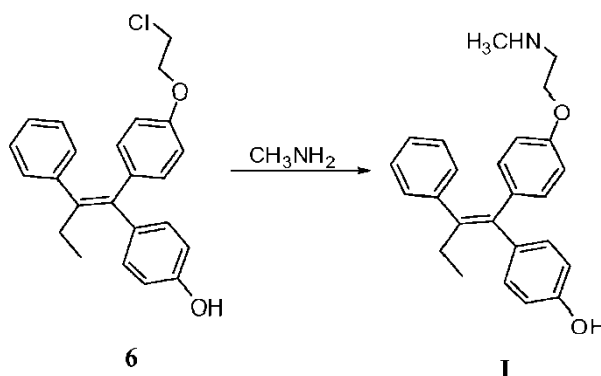
Síntesis del Compuesto 6



El compuesto (**5**, 1,57 kg) se disolvió en metanol (6 l) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,57 kg). La solución se sometió a reflujo durante 5 horas. El metanol se eliminó in vacuo y se añadió diclorometano (5 l). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 l), NaHCO₃ acuoso al 5 % (2 l), agua (2 l), secado sobre sulfato de sodio. Se agregó carbón y se filtró. El disolvente se eliminó al vacío para dar aceite (1,38 kg). El aceite se trituró con hexano (5 l) con agitación vigorosa para dar **6** como producto sólido que se filtró y se secó. Rendimiento 1,07 kg.

Ejemplo de referencia 4

Síntesis del Compuesto I



A una solución del compuesto **6** (50 g) en isopropanol (500 ml), se añadió monometilamina (300 ml) y se calentó durante 24 horas manteniendo la temperatura entre 70-75 °C. La finalización de la reacción se controló mediante TLC (tolueno:triethylamina, 7:3). El disolvente se eliminó in vacuo. Se añadió agua (500 ml) al residuo y se extrajo con éter diisopropílico (DIPE, 500 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DIPE (200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (500 ml), bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se eliminó in vacuo para dar un residuo gomoso. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y se calentó para disolver el residuo por completo. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hexano (50 ml) y se agitó durante 12 horas. El sólido se filtró y se lavó con una mezcla fría de acetato de etilo:hexano (1:1, 10 ml). El producto **I** se secó durante la noche bajo alto vacío. Rendimiento 25 g.

Ejemplo 5

Solución de Endoxifeno

Se preparó una solución de endoxifeno (1 mg/ml) solubilizando endoxifeno (10,3 mg) en ácido acético glacial al 0,2 % (10 ml). El pH (~5,75) de la solución se ajustó con hidróxido de sodio IN (300 µl).

Ejemplo 6

Solución de Endoxifeno

5 Se preparó una solución de endoxifeno (5 mg/ml) solubilizando endoxifeno (100 mg) en ácido acético glacial al 2 % (8,6 ml). La solución se diluyó con dextrosa al 5 % (10,97 ml). El pH (~5,56) de la solución se ajustó con hidróxido de sodio 5N (430 µl).

Ejemplo 7

Complejos de endoxifeno

10 Se produce una suspensión de endoxifeno, sulfato de colesterilo y lecitina de soja mediante la mezcla de los componentes en agua y la homogenización utilizando, por ejemplo, un homogeneizador de alta presión. La suspensión resultante puede filtrarse a través de un filtro de 0,2 µm y luego mezclarse con una solución de sacarosa al 7,5 % y liofilizarse en viales o a granel. El tamaño de partícula de los complejos resultantes se determina usando procedimientos estándar, por ejemplo, usando un clasificador de partículas Nicomp 380.

15 **Ejemplo 8**

Complejos de endoxifeno

Se produce una suspensión de endoxifeno y lecitina de soja mezclando los componentes en agua y homogeneizando usando, por ejemplo, un homogeneizador de alta presión. La suspensión resultante puede filtrarse a través de un filtro de 0,2 µm y luego mezclarse con una solución de sacarosa al 7,5 % y liofilizarse en viales o a granel. El tamaño de partícula se determina usando procedimientos estándar, por ejemplo, usando un clasificador de partículas Nicomp 380.

Ejemplo 9

Pruebas de toxicidad

El endoxifeno se formuló de acuerdo con el Ejemplo 6 y se probó su toxicidad en ratones Balb/c macho. Se administró por vía intravenosa una única dosis de prueba a 100 mg/kg o 50 mg/kg a ratones. Todos los ratones murieron al nivel de dosis de 100 mg/kg, mientras que todos los animales sobrevivieron al nivel de dosis de 50 mg/kg sin pérdida significativa de peso corporal. Los ratones también sobrevivieron en el grupo de control con un vehículo control que carecía de endoxifeno. Se realizó un estudio de toxicidad de dosis repetidas con una dosis de 25 mg/kg administrada consecutivamente durante 3 días con una dosis acumulada de 75 mg/kg. Todos los animales de este grupo sobrevivieron. Los resultados se reportan en la tabla a continuación como el número de ratones que sobreviven por total.

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Supervivencia/Total
Dosis única	100	0/2
	50	4/4
Dosis repetida	25	4/4

Ejemplo 10

Endoxifeno exhibe actividad antiproliferativa contra diferentes células tumorales

35 El endoxifeno se evaluó para determinar la actividad antiproliferativa contra diversas líneas celulares de cáncer de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de melanoma, cáncer de ovario, cáncer del SNC, cáncer renal y cáncer de colon. Las células se incubaron durante varios días (3-7) con endoxifeno (10 nM a 10 µM) y la inhibición del crecimiento se midió mediante el procedimiento de tinción de SRB o MTT. Los resultados indicaron una inhibición significativa del crecimiento de las células en presencia de endoxifeno que varía desde 10 a 100 %. El endoxifeno induce la inhibición del crecimiento o la muerte celular en diferentes células tumorales indicando la utilidad de endoxifeno en el tratamiento de cánceres en seres humanos.

Ejemplo 11**Endoxifeno inhibe el crecimiento del tumor de mama dependiente de estradiol**

Se sabe que el tamoxifeno antagoniza el crecimiento del xenoinjerto de cáncer de mama dependiente de estradiol (15). Endoxifeno de base y el citrato de endoxifeno en forma de dosificación oral se pueden probar de manera similar para determinar la inhibición del crecimiento del xenoinjerto de MCF-7 dependiente de estradiol. Para los experimentos con animales, se usan ratones hembra inmunodeprimidos (Bom: NMRI-nu/nu) por experimento de xenoinjerto, de 4 a 6 semanas y que pesan de 20 a 24 g, de acuerdo con los protocolos estándar. Un ejemplo de tal procedimiento es el siguiente:

Los xenoinjertos MCF-7 se desarrollan por el paso de un tumor trasplantable de un tumor original establecido en ratones inmunodeprimidos atímicos ooforectomizados tratados con estradiol (16-17).

Ratones atímicos hembra criados aleatoriamente se ovariectomizan bilateralmente y se les permite un período de recuperación de 2 semanas antes de la implantación del material tumoral. El trasplante s.c. de los fragmentos del tumor MCF-7 (tamaño, 1x 1 x 1 mm³) se realiza bajo anestesia. El diámetro de los tumores se mide regularmente, por ejemplo, una vez a la semana, usando un instrumento mecánico similar a un calibrador y el volumen del tumor (V) se calcula de acuerdo con la ecuación empírica $V = (\text{longitud} \times \text{ancho}^2)/2$. Los volúmenes medios de cada grupo se normalizan al volumen inicial del tumor, lo que da como resultado el volumen relativo del tumor. En todos los experimentos, los ratones portadores de tumores reciben suplementos de estradiol [valerato de estradiol (E2D), 0,5 mg/kg una vez/semana i.m.]. Esta suplementación conduce a niveles fisiológicos de suero E2 (25-984 pg/ml) que son comparables a la situación en seres humanos (25-600 pg/ml dependiendo de la fase folicular).

Sustancias: Se utilizan las siguientes sustancias: E2D, tamoxifeno y endoxifeno.

Modalidades de tratamiento: todos los animales trasplantados MCF-7 reciben inyecciones de E2D (0,5 mg/kg) una vez a la semana. Después de 4 semanas, cuando los tumores suplementados con hormonas han crecido a ~0,7-0,8 cm de diámetro (180-250 mm³), los ratones se aleatorizan en 4 grupos de tratamiento de 5-10 ratones cada uno. Los ratones 5-10 se sacrifican como controles de referencia para E2D solo.

Los grupos de tratamiento son: (i) soporte E2D (0,5 mg/kg una vez/semana i.m); (ii) soporte E2D (0,5 mg/kg una vez/semana i.m) más tamoxifeno (0,5 mg-2 mg)/ratón por día, 5 días/semana por alimentación por sonda; (iii) soporte E2D (0,5 mg/kg una vez/semana i.m) más endoxifeno (0,5 mg-2 mg)/ratón por día, 5 días/semana por alimentación por sonda; (iv) retirada del soporte E2D.

La supresión del crecimiento tumoral en este modelo de tumor de cáncer de mama es indicativa del efecto terapéutico en el tratamiento del cáncer de mama en seres humanos (15).

Ejemplo 12**Endoxifeno minimiza el efecto uterotrófico del estrógeno**

Se sabe que el tamoxifeno es un agente no esteroideo con un potente efecto antiestrogénico en modelos animales e in vitro. Esta propiedad farmacológica está relacionada con la capacidad del fármaco para competir con estrógeno por los receptores de estrógenos en los tejidos mamarios, y para inhibir el efecto estimulante del estrógeno sobre el útero, la vagina y los ovarios (18).

Endoxifeno (0,1 mg-2 mg) se administra por vía oral una vez al día durante 28 días para determinar la reducción en el efecto uterotrófico del estradiol; Ratones hembra BALB/c de aproximadamente 50 días de edad y que pesan 19-20 g se obtienen (por ejemplo, de Charles-River, Inc.) y son alojados de cuatro a cinco por jaula a una temperatura (23 ±1 °C) y luz (12 horas luz/día). Los cambios atróficos se observan en los ratones. Habrá tres grupos como vehículo control, tamoxifeno y endoxifeno. Los animales (5-10 ratones) se asignan aleatoriamente a cada grupo. Se espera que los tratamientos diarios de ratones intactos con una dosis (por ejemplo, 0,1 mg-2 mg) mediante alimentación por sonda de tamoxifeno o endoxifeno conduzcan a una inhibición progresiva del peso uterino y vaginal.

Dichos resultados mostrarán que el endoxifeno tiene una mejor minimización del efecto uterotrófico del estrógeno que el tamoxifeno, y que el endoxifeno encuentra uso como un antiestrogénico efectivo. El bloqueo con endoxifeno del aumento de peso uterino estimulado por el estrógeno también se puede demostrar en ratas inmaduras. Las preparaciones de endoxifeno que muestran los efectos descritos anteriormente encuentran uso en el tratamiento del cáncer de mama como también en otras afecciones sensibles a los estrógenos, como la endometriosis, los leiomiomas uterinos y la enfermedad benigna de las mamas, así como otras afecciones que responden a los estrógenos en hombres y mujeres.

Ejemplo 13**Disminución causada por endoxifeno de la expresión de antígeno Ki-67 en células de cáncer de mama en proliferación**

Ki-67 es una proteína nuclear no histona. Este antígeno está ausente en células quiescentes y se expresa en células en proliferación y se usa como biomarcador (19-20). La base de endoxifeno o el citrato de endoxifeno en forma oral o inyectable se administran a modelos de tumores de cáncer de mama con xenoinjerto (por ejemplo, como se describió anteriormente), así como a pacientes con cáncer de mama. La determinación inmunoquímica de Ki-67 se realiza en células tumorales de tejidos de cáncer de mama de pacientes, así como de ratones que portan tumores como se describe en el Ejemplo 11. El anticuerpo MIB-1 disponible de fuentes comerciales tales como DAKO, Carpintería, CA se usa para localización inmunoquímica del antígeno. La disminución en la expresión del antígeno Ki-67 en animales y/o pacientes con cáncer de mama demuestra la aplicabilidad del endoxifeno en el tratamiento de cánceres de mama.

10 **Ejemplo 14**

Endoxifeno reduce los niveles de IGF-1 en cáncer de mama

Se sabe que para los seres humanos que el tamoxifeno reduce los niveles del factor I circulante de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). IGF-1 se ha utilizado como biomarcador sustituto y predice la efectividad del tamoxifeno en los tratamientos de pacientes con cáncer de mama (21). Para probar los efectos de las preparaciones de endoxifeno de la presente invención, se administra endoxifeno base o citrato de endoxifeno por vía oral o se inyecta a animales experimentales que portan tumores de cáncer de mama. La concentración de los niveles de IGF-1 en control y en tumor de mama xenoinjertado se controla mediante ensayos establecidos (por ejemplo, Kit ELISA de Diagnostics Systems Laboratories, Londres, RU o DAKO, Carpintería, CA). Endoxifeno se administra por alimentación por sonda a 0,5 mg-2 mg por ratón por día, 5 días/semana. La disminución de los niveles de IGF-1 y la reducción del crecimiento tumoral indican la utilidad de IGF-1 como un marcador sustituto para el cáncer de mama.

15

20

Ejemplo 15

Endoxifeno previene el desarrollo de ginecomastia y dolor de mama inducidas por bicalutamida

La bicalutamida (CasodexR) se utiliza para tratar el cáncer de próstata en los hombres. Existe una evidencia creciente de que IGF-1 puede estar involucrado en la promoción y progresión del cáncer de próstata. También se sabe que los agentes antiestrógenos como el tamoxifeno disminuyen los niveles de IGF-1 y previenen la ginecomastia inducida por bicalutamida en pacientes con cáncer de próstata (22). Dado que el endoxifeno es un metabolito activo del antiestrógeno tamoxifeno, se espera que las cápsulas de liberación lenta Silastic que contienen endoxifeno para implantar o dosis orales de endoxifeno (1 mg-10 mg/día) con bicalutamida eviten el desarrollo de ginecomastia y dolor de mama inducidas por bicalutamida.

25

30 **Referencias**

1. Furr BJ, Jordan VC. The pharmacology and clinical uses of Tamoxifen. *Pharmacol Ther* 1984; 25:127-205.
2. Osborne. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1609-18.
3. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl Cancer Insts* 1998; 90:1371-88.
4. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Issacs C, Hays D. Hot flushes. *Lancet* 2002; 360:1851-61.
5. Otton SV, Ball SE, Cheung SW, Inaba T, Rudolph RL, Sellers EM. Venlafaxine oxidation in vitro is catalyzed by CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41:149-56.
7. 6. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, Hayes DF, Desta Z, Flockhart DA. Active Tamoxifen metabolite concentrations after co-administration of Tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1758-1764.
8. YC, Desta Z, Flockhart DA and Skaar TC. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-Tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-Tamoxifen. *Journal of Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2005; 55: 471-478.
9. Young Chai Lim, Lang Li, Zeruesenay Desta, Qianqian Zhao, James M. Rae, David A. Flockhart, and Todd C. Skaar. Endoxifen, a Secondary Metabolite of Tamoxifen, and 4-OH-Tamoxifen Induce Similar Changes in Global Gene Expression Patterns in MCF-7 Breast Cancer Cells; *JPET*, 2006, 318:503-512.
10. Matthew P. Goetz, James M. Rae, Vera J. et al. Pharmacogenetics of Tamoxifen Biotransformation Is Associated With Clinical Outcomes of Efficacy and Hot Flashes. *JCO* Dec 20 2005: 9312-9318.
11. Satyavati GV, *Economic and Medical Plant Research*, 5, 47(1991).
12. *Indian Pharmacopeia*, 1988.

35

40

45

50

13. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins (2000), pages 836-58.
14. Percutaneous Absorption: Drugs Cosmetics Mechanisms Methodology edited by Bronaugh and Maibach, Marcel Becker Publisher (1999).
- 5 15. Stephen R.D. Johnston, Irene M. Boeddinghaus, Sharon Riddler, Ben P. Haynes, Ian R. Hardcastle, Martin Rowlands, Rachel Grimshaw, Michael Jarman, and Mitch Dowsett. Iodoxifen Antagonizes Estradiol-dependent MCF-7 Breast Cancer Xenograft Growth through Sustained Induction of Apoptosis, *Cancer Research*, 59, 3646-3651 (1999).
- 10 16. Iino, Y, Wolf, DM, Langan-Fahey SM, Johnson, DA, Ricchio, M, Thompson, ME, and Jordan VC. Reversible Control of Oestradiol-stimulated Growth of MCF-7 Tumours in the Athymic Mouse. *Br. J. cancer*, 64: 1019-1024 (1991)
17. Jann N Sarkaria, David FC Gibson, V C Jordan, John F Fowler, Mary J. Lindstrom, and R. Timothy Mulacahy. Tamoxifen-induced increase in the Doubling time of MCF-7 Xenografts as Determined by Bromodeoxyuridine Labeling and Flow Cytometry. *Cancer Research* 53, 4413-4417 (1993).
- 15 18. Nanjoo Suh, Andrew L. Glasebrook, Alan D. palkowitz, Henry U. Bryant, Lorris L. Burris, james J. Starling, Homer L. Pearce, Charlotte Williams, Christopher Peer, Yongping Wang and Michael B. Sporn. Arzoxifene, a New Selective Estrogen receptor Modulator For Chemo prevention of Experimental Breast Cancer. *Cancer Reseach* 61, 8412-8415 (2001).
19. Assersohn L, Salter J, Powles TJ, et al: Studies of the potential utility of Ki-67 as a predictive molecular marker of clinical response in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 82:113-123, (2003).
- 20 20. Kenny FS, Willsher PC, Gee JM, et al: Change in expression of ER, bcl-2 and MIB-1 on primary Tamoxifen and relation to response in ER positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 65: 135-144, (2001).
21. Nahta R, Hartobagyi GN and Esteva FJ. Growth factor Receptors in Breast Cancer: Potential for Therapeutic Intervention, *Oncologist* 8: 5-17, (2003).
- 25 22. Saltstein D, Sieber P, Morris T, Gallo J. Prevention and Management of Biclutamide-induced gynecomastia and Breast Pain: Randomized Endocrinologic and Clinical Studies with Tamoxifen and Anastrozole. *Prostate cancer and Prostatic Diseases* 8, 75-83 (2005).

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un complejo que comprende endoxifeno sintético, en la que dicho endoxifeno es una base libre o está en forma de una sal para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.
- 5 2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende una forma seleccionada del grupo que consiste en un gel hidroalcohólico, una solución hidroalcohólica, un parche, una crema, un polvo, una solución, una emulsión, una loción, una pomada, un polvo, una micela, un liposoma, una partícula lipídica, un gel, una forma de pasta, una forma liofilizada, una pastilla, un aceite, y un comprimido o una cápsula rellena, en la que dicho comprimido o cápsula rellena comprende opcionalmente un material de recubrimiento
- 10 entérico.
3. La composición para su uso según la reivindicación 1 o 2, en la que dicha composición que comprende endoxifeno se formula en una composición hidroalcohólica que contiene un potenciador de la penetración, un vehículo acuoso, un vehículo alcohólico y un agente gelificante.
- 15 4. La composición para su uso según la reivindicación 2 o 3, en la que dicha composición hidroalcohólica comprende un agente neutralizante, en la que dicho agente neutralizante se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, aminometilpropanol, arginina, trolamina y trometamina y en la que dicho agente neutralizante existe con una proporción de agente neutralizante/agente gelificante de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1.
- 20 5. La composición para su uso según una de las reivindicaciones 2 a 4, en la que dicha composición hidroalcohólica comprende:
- (i) endoxifeno de 0,01 % a 0,20 % en peso;
- (ii) miristato de isopropilo de 0,1 % a 2,0 %, preferiblemente de 0,5 % a 2,0 % en peso;
- (iii) alcohol de 50,0 % a 80,0 %, preferiblemente de 60,0 % a 75,0 % en peso;
- (iv) vehículo acuoso de 20,0 % a 60,0 %, preferiblemente 25,0 % a 50,0 % en peso; y
- 25 (v) agente gelificante de 1,0 % a 10,0 %, preferiblemente de 0,5 % a 5,0 % en peso;
- en el que el porcentaje de componentes es peso a peso de la composición.
6. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho endoxifeno está en la forma de una sal seleccionada del grupo de sales que consiste en citrato, acetato, formiato, oxalato, tartarato, trifluoroacetato, metanosulfonato, fosfato, sulfato, cloruro, bromuro, yoduro, lactato y sales de formiato.
- 30 7. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha composición comprende al menos un lípido seleccionado del grupo que consiste en fosfatidilcolina de huevo (EPC), fosfatidilglicerol de huevo (EPG), fosfatidilcolina de soja (SPC), fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dipalmitoilfosofatidilcolina (DPPC), disteroilfosfatidilglicerol (DSPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DMPG), colesterol (Chol), sulfato de colesterol y sus sales (CS), hemisuccinato de colesterol y sus sales (Chems), fosfato de colesterol y sus sales (CP), colesterilfosfocolina y otros hidroxicolesterol o derivados del amino colesterol, succinato de colesterilo, oleato de colesterilo, polietilenglicol derivados del colesterol (colesterol-PEG), coprostanol, colestanol, colestano, ácido cólico, cortisol, corticosterona, hidrocortisona y calciferol, E-guggulsterona, Z-guggulsterona, mezcla de E- y Z-guggulsterona, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, lípidos a base de carbohidratos seleccionados de un grupo
- 35 que consiste en galactolípido, manolípido, galactolecitina, β -sitosterol, estigmasterol, estigmastanol, lanosterol, α -espinasterol, latosterol, campesterol, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidinositol, ácido fosfático y derivados pegilados de diestearoilfosfatidilglicerol, dipalmitoilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol y dioleoilfosfatidilglicerol.
- 40 8. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que dicha composición comprende endoxifeno, colesterol y/o un derivado de colesterol, en el que dicho derivado de colesterol se selecciona del grupo que consiste en: hemisuccinato de colesterilo, succinato de colesterilo, oleato de colesterilo, linoleato de colesterilo, eicosapentenoato de colesterilo, linolenato de colesterilo, araquidonato de colesterilo, palmitato de colesterilo, estearato de colesterilo, miristato de colesterilo, colesterol-PEG, colesterol metil-[beta]-ciclodextrina, coprostanol, colestanol, colestano, ácido cólico, cortisol, corticosterona hidrocortisona y 7-dehidrocolesterol ; y uno o
- 50 más fosfolípidos.

9. La composición para su uso según la reivindicación 8, en la que al menos uno de dichos uno o más fosfolípidos es fosfatidilcolina de soja hidrogenada o fosfatidilcolina de soja.

5 10. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que dicha composición está en una forma liofilizada que comprende un crioprotector, en el que dicho crioprotector comprende uno o más azúcares seleccionados del grupo que consiste en trehalosa, maltosa, lactosa, sacarosa, glucosa, y dextrano.

11. La composición de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer.

Figura 1

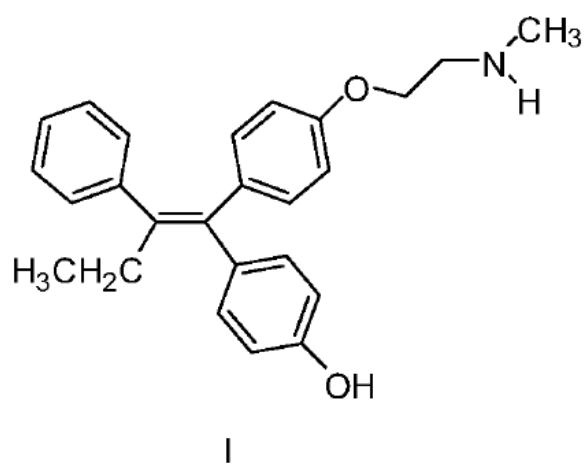


Figura 2

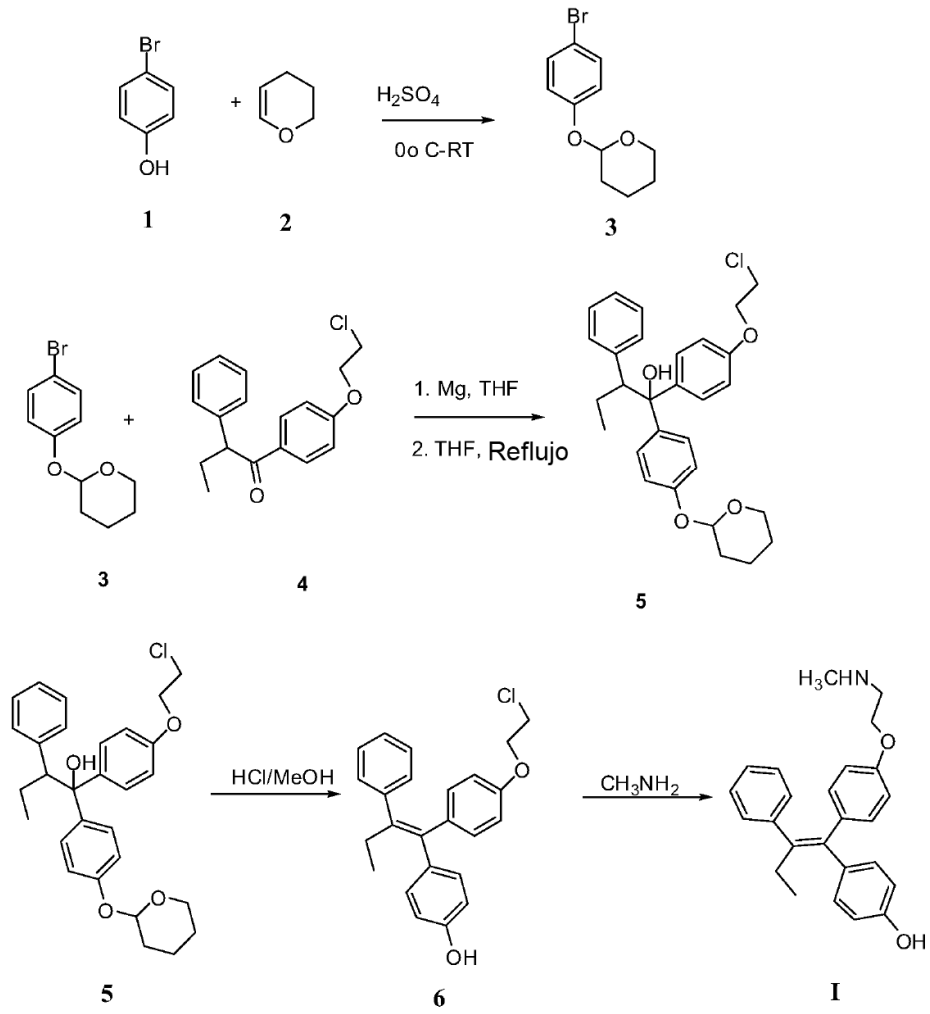


Figura 3

