



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 344 673**

② Número de solicitud: 200802384

⑤ Int. Cl.:
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **07.08.2008**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2010**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
02.09.2010

⑦ Solicitante/s: **ITALFÁRMACO, S.A.**
c/ San Rafael, 3
28108 Alcobendas, Madrid, ES

⑦ Inventor/es: **Acebrón Fernández, Álvaro;**
Blanco Lousame, Dolores;
Moscoso del Prado, Jaime y
Nieto Magro, Concepción

⑦ Agente: **Arias Sanz, Juan**

⑤ Título: **Uso de estriol en la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de atrofia vaginal en mujeres con riesgo de patología tumoral.**

⑤ Resumen:

Uso de estriol en la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de atrofia vaginal en mujeres con riesgo de patología tumoral.

Uso de estriol en la preparación de formulaciones farmacéuticas de administración vaginal para la prevención y/o el tratamiento de la atrofia urogenital por déficit estrogénico estando dichas formulaciones caracterizadas por su capacidad de autolimitar la absorción de estriol.

ES 2 344 673 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de estriol en la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de atrofia vaginal en mujeres con riesgo de patología tumoral.

Esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir la atrofia urogenital por déficit estrogénico que comprende administrar por vía vaginal formulaciones farmacéuticas de estriol caracterizadas por constituir un sistema capaz de autolimitar la absorción de estriol.

Esta invención se refiere también a un método para prevenir el riesgo de desarrollar tumores hormono-dependientes a nivel sistémico asociado a la terapia estrogénica que comprende administrar por vía vaginal una formulación de estriol caracterizada por constituir un sistema capaz de autolimitar la absorción de estriol.

Estado de la técnica

Los estrógenos y otras hormonas sexuales femeninas se producen principalmente en los ovarios y actúan a lo largo de la vida sobre distintos tejidos y órganos. Las células de estos órganos, entre los que destacan la mama y el útero, poseen receptores para los estrógenos y para otras hormonas. Las hormonas estrogénicas ejercen su acción uniéndose a dichos receptores y poniendo en marcha distintos procesos fisiológicos o patológicos. Entre otras funciones fisiológicas, son las responsables del desarrollo y las modificaciones que la mama y el útero sufren en los distintos periodos de la vida (pubertad, embarazo, lactancia, menopausia). Los estrógenos pueden intervenir también en procesos patológicos, estimulando el crecimiento y desarrollo de algunos tumores malignos (por ejemplo cáncer de mama, de endometrio, de colon, melanomas) y benignos (por ejemplo miomas, adenomas hepáticos), tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas.

El tratamiento médico de los tumores que expresan receptores estrogénicos suele incluir la supresión de la producción de estrógenos o la neutralización de sus efectos. Por ejemplo, la terapia hormonal de carcinomas de mama consiste en la administración de fármacos que bloquean la acción de las hormonas que estimulan la proliferación de las células cancerosas (modificando su comportamiento sobre las células mamarias o impidiendo su producción). Se les da a aquellas pacientes que tienen receptores hormonales positivos, las cuales constituyen un 60-70% del total de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama. Se ha observado que este tipo de terapia reduce las recidivas de la enfermedad y prolonga la supervivencia. En pacientes con enfermedad avanzada reduce los síntomas provocados por el tumor, mejora la calidad de vida y produce remisión de las metástasis. Se suele utilizar en combinación con otros tratamientos como cirugía, radioterapia o quimioterapia, en forma de terapia adyuvante o neoadyuvante.

A modo de ejemplo, se pueden mencionar diferentes tipos de terapia antiestrogénica para el cáncer de mama.

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (o SERMs, antes llamados antiestrógenos) inhiben selectivamente los receptores estrogénicos de las células mamarias. Tamoxifeno y toremifeno son dos SERMs actualmente utilizados en el tratamiento de carcinoma mamario. Raloxifeno, y otros fármacos de esta familia también están en fase de investigación para esta indicación

Los inhibidores de los receptores estrogénicos (o antagonistas estrogénicos puros) se unen a dichos receptores y los degradan, impidiendo que el estrógeno se una a ellos. El primer fármaco perteneciente a esta subfamilia que ha sido autorizado para el tratamiento del cáncer de mama es el fulvestrant.

Los inhibidores de la aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol y exemestano) impiden que esta enzima actúe sobre la grasa corporal produciendo estrógenos y, por lo tanto, disminuyen sus niveles en sangre. Los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (o LHRH agonistas, por ejemplo busrelina y goserelina) reducen los niveles de estrógenos y otras hormonas sexuales inhibiendo el eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal. Los efectos de este tratamiento son similares a los que se producirían si se extirparan quirúrgicamente los ovarios, con la ventaja de que sus efectos son reversibles una vez que se suspende la medicación.

La extirpación quirúrgica de los ovarios o la eliminación de su función por radioterapia (ablación ovárica) consiguen reducir los niveles de estrógenos eliminando la producción ovárica pero, puesto que es un tratamiento irreversible, se emplea cada vez menos.

Al reducir drásticamente los niveles de estrógenos, cualquiera de estos tratamientos antiestrogénicos (para el cáncer de mama u otros tumores estrógeno-dependientes) produce una menopausia -definitiva o temporal, reversible o irreversible- que puede producir una serie de efectos indeseados en la paciente. En particular puede causar atrofia urogenital por déficit estrogénico la que, debido a la duración habitual de estos tratamientos, se puede prolongar durante años. En algunos casos esta atrofia es severa y repercute de forma muy negativa en la calidad de vida de la paciente.

A pesar de que la terapia estrogénica suele ser muy eficaz en la reversión de la atrofia urogenital por déficit hormonal, no se recomienda su uso en pacientes pre o posmenopáusicas en tratamiento antiestrogénico por un tumor estrógeno-dependiente debido al riesgo asociado de estimular el desarrollo de estos tumores.

ES 2 344 673 A1

Por el mismo motivo, la terapia estrogénica de la atrofia urogenital tampoco se recomienda en mujeres posmenopáusicas que tienen probabilidad elevada de padecer un tumor estrógeno-dependiente.

5 La atrofia urogenital por déficit estrogénico no siempre requiere un tratamiento sistémico de los síntomas mediante la terapia de reemplazo hormonal por vía oral. Una alternativa preferida es la administración de estrógenos por vía vaginal. Sin embargo, esta vía no está exenta de riesgos puesto que las hormonas estrogénicas administradas localmente pueden absorberse y pasar a nivel sistémico aumentando el riesgo de desarrollar tumores hormono-dependientes (benignos o malignos), en particular tumores con receptores estrogénicos positivos.

10 El estriol es uno de los estrógenos utilizados en el tratamiento de la atrofia urogenital, en particular por vía vaginal. Las formulaciones vaginales de estriol actualmente comercializadas se suelen administrar en una dosis de 0,5 mg/día (500 µg/día) durante las primeras 2-3 semanas de tratamiento, seguida de una dosis de 0,5 mg 2 o 3 veces/semana pero, por los riesgos que conllevaría, no se recomienda su administración en mujeres que han estado o están en tratamiento por un tumor estrógeno-dependiente o que tienen riesgo elevado de desarrollar tumores estrógeno-dependientes.

15 En consecuencia, el alivio de la atrofia urogenital por déficit estrogénico en mujeres que han sufrido o que están en tratamiento por un tumor estrógeno-dependiente o que tienen probabilidad elevada de desarrollar un tumor estrógeno-dependiente es una cuestión aún sin resolver.

20 **Resumen de la invención**

Los inventores de la presente han encontrado que, sorprendentemente, ciertas formulaciones vaginales de estriol constituyen un sistema capaz de autolimitar la absorción de estriol.

25 Han visto que, al comenzar el tratamiento con las formulaciones de la presente invención, cuando el epitelio vaginal está atrófico, se produce una absorción baja de estriol que se manifiesta en un área bajo la curva (AUC) concentración plasmática de estriol versus tiempo menor de 1000 pg/mlxh, preferiblemente menor de 750 pg/mlxh. Una vez que la administración repetida de estas formulaciones ha conseguido revertir la atrofia vaginal, hecho que sorprendentemente ocurre a los pocos días (entre los 3 y 15 días, mayoritariamente entre los 7 y 10 días) de iniciado el tratamiento, la absorción de estriol es insignificante y el área bajo la curva ha descendido de forma significativa respecto a la inicial, pasando a ser menor de 500 pg/ml x h, preferiblemente menor de 250 pg/ml x h. Por lo tanto, las formulaciones de la presente invención pueden ser utilizadas sin riesgo o con riesgo significativamente reducido para el tratamiento o la prevención de la atrofia urogenital en mujeres con probabilidad elevada de desarrollar tumores estrógeno-dependientes o en mujeres que están en tratamiento por padecer un tumor estrógeno-dependiente.

35 Los inventores de la presente han visto también que, sorprendentemente, al hacer el tratamiento de la atrofia vaginal con las formulaciones comercialmente disponibles la exposición sistémica al estriol no muestra cambios significativos a lo largo del tratamiento (aunque al final el epitelio se ha vuelto eutrófico) mientras que, como ya se mencionó, con las formulaciones de la presente invención la exposición sistémica desciende notablemente durante el tratamiento.

40 En consecuencia, la administración por vía vaginal de las formulaciones de estriol de la presente invención permite prevenir y/o tratar la atrofia urogenital por déficit estrogénico al mismo tiempo que consigue evitar o disminuir muy significativamente el riesgo asociado a la terapia estrogénica de estimular el desarrollo de tumores estrógeno-dependientes a nivel sistémico.

45 Un primer aspecto de la presente invención se refiere por lo tanto al uso de estriol en la preparación de formulaciones farmacéuticas de administración vaginal para la prevención y/o el tratamiento de la atrofia urogenital por déficit estrogénico estando dichas formulaciones caracterizadas por su capacidad de autolimitar la absorción de estriol.

50 Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un método de prevención y/o tratamiento de la atrofia urogenital por déficit estrogénico que comprende la administración vaginal de formulaciones farmacéuticas de estriol caracterizadas por su capacidad de autolimitar la absorción de esta hormona.

55 Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un método para prevenir el riesgo de desarrollar tumores hormono-dependientes a nivel sistémico asociado a la terapia estrogénica que comprende administrar por vía vaginal una formulación de estriol caracterizada por su capacidad de autolimitar la absorción de esta hormona.

Descripción detallada de la invención

60 En el contexto de la presente invención se considera que mujeres con elevada probabilidad de desarrollar un tumor estrógeno-dependiente son aquellas que han tenido o están en tratamiento por un tumor con receptores estrogénicos positivos, o aquellas que tienen o están expuestas a factores de riesgo establecidos: susceptibilidad genética (por ejemplo poseen antecedentes familiares), uso/producción aumentada de hormonas carcinogénicas (por ejemplo anti-conceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva, embarazo) y estilo de vida (alcohol, tabaco, obesidad, contenido de grasa de la dieta, etc.)

Un tumor estrógeno-dependiente incluye el cáncer de mama y cualquier otra patología tumoral benigna o maligna que exprese receptores estrogénicos y/o cuyo desarrollo pueda ser estimulado por los estrógenos.

ES 2 344 673 A1

Una realización de la presente invención se refiere al uso de dichas formulaciones autolimitantes de la absorción de estriol en la prevención y/o el tratamiento de atrofia urogenital en mujeres con probabilidad elevada de desarrollar un tumor estrógeno-dependiente.

5 Se refiere también al método de prevención y/o tratamiento de atrofia urogenital en mujeres con probabilidad elevada de desarrollar un tumor estrógeno-dependiente utilizando las formulaciones autolimitantes de la absorción de estriol de la presente invención.

10 Otra realización se refiere al uso de dichas formulaciones autolimitantes de la absorción de estriol en la prevención y/o el tratamiento de atrofia urogenital en mujeres que padecen o han padecido un tumor estrógeno-dependiente en tratamiento con cualquier terapia que inhiba la producción de estrógenos o que interfiera con la acción de éstos sobre las células tumorales.

15 Se refiere también al método de prevención y/o tratamiento de atrofia urogenital en mujeres que padecen o han padecido un tumor estrógeno-dependiente en tratamiento con cualquier terapia que inhiba la producción de estrógenos o que interfiera con la acción de éstos sobre las células tumorales utilizando las formulaciones autolimitantes de la absorción de estriol de la presente invención.

20 Una realización preferida se refiere al uso de dichas formulaciones en mujeres con un tumor estrógeno-dependiente, por ejemplo cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, en tratamiento con moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

25 Otra realización preferida se refiere al uso de dichas formulaciones en mujeres con un tumor estrógeno dependiente, por ejemplo con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, en tratamiento con inhibidores de los receptores estrogénicos.

30 Otra realización más preferida se refiere al uso de dichas formulaciones en mujeres con un tumor estrógeno-dependiente, por ejemplo con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, en tratamiento con inhibidores de la aromataasa.

Otra realización preferida se refiere al uso de dichas formulaciones en mujeres con un tumor estrógeno-dependiente, por ejemplo con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, en tratamiento con análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante.

35 Otra realización preferida se refiere al uso de dichas formulaciones en mujeres con un tumor estrógeno-dependiente, en particular con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, que han sufrido ablación ovárica.

40 Como ya se mencionó, las formulaciones farmacéuticas útiles en el método de tratamiento de la presente invención son aquellas que constituyen un sistema auto-limitante de la absorción de estriol, proporcionando absorción baja de hormona cuando la mucosa vaginal está atrofica y absorción insignificante (que se manifiesta en picos plasmáticos de estriol próximos a los valores fisiológicos basales) cuando la atrofia ha sido revertida por acción local de estriol.

45 En particular, la formulación farmacéutica puede ser cualquiera que al ser administrada por vía vaginal proporcione picos plasmáticos de estriol menores de 50 pg/ml, preferiblemente menores de 30 pg/ml, más preferiblemente menores o iguales de 20 pg/ml, después de la administración diaria repetida durante un tiempo entre 1 y 4 semanas, más particularmente entre 2 y 3 semanas.

50 De acuerdo con una realización preferida, la formulación farmacéutica de la presente invención puede ser cualquiera que haga posible un descenso significativo de la exposición sistémica al estriol (cuantificada utilizando el AUC de concentraciones plasmáticas de estriol en función del tiempo) después de su administración diaria repetida durante varios días, cuando se ha revertido la atrofia vaginal. En particular, es cualquiera que proporcione un AUC menor de 1000 pg/ml x h, preferiblemente menor de 750 pg/ml x h, más preferiblemente menor de 600 pg/ml x h, al comienzo del tratamiento y un AUC menor de 750 pg/ml x h, preferiblemente menor de 500 pg/ml x h, más preferiblemente menor de 300 pg/ml x h, después de la administración diaria repetida durante un tiempo entre 1 y 4 semanas, en particular entre 2 y 3 semanas.

55 En una realización especialmente preferida, la formulación farmacéutica de la presente invención puede ser cualquiera que haga posible una exposición sistémica casi insignificante una vez que se ha revertido la atrofia urogenital. Particularmente, es cualquiera que proporcione un AUC menor de 150 pg/ml x h después de la administración diaria repetida durante un tiempo entre 1 y 4 semanas, preferiblemente entre 2 y 3 semanas.

60 La formulación farmacéutica puede estar, por ejemplo, en forma sólida (óvulos, comprimidos, etc.), semisólida (geles, cremas, etc.), líquida o espuma. Y puede contener cualesquiera de los excipientes conocidos por un experto en la materia.

65 De acuerdo con una realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son formulaciones semisólidas, más preferiblemente son geles, cremigeles o cremas.

ES 2 344 673 A1

En una realización particularmente preferida, son geles, cremigeles o cremas mucoadhesivas que contienen al menos un polímero bioadhesivo (gelificante y/o espesante) y una cantidad de estriol tal que permite administrar menos de 0,5 mg/día.

5 En una realización particularmente muy preferida las formulaciones mucoadhesivas de la presente invención contienen al menos dos polímeros bioadhesivos y una cantidad de estriol tal que permite administrar menos de 0,3 mg/día, preferiblemente menos de 0,1 mg/día, más preferiblemente aún entre 0,07 y 0,002 mg/día.

10 Los polímeros bioadhesivos útiles para las formulaciones de la presente invención son elegidos entre polímeros celulósicos, gomas naturales, alginato sódico, polioxietilenos, polímeros acrílicos y sus mezclas.

15 Los polímeros celulósicos pueden ser seleccionados entre metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Las gomas naturales pueden ser elegidas por ejemplo entre goma guar, goma karaya, goma xantano y veegum. Los polímeros acrílicos son preferiblemente seleccionados entre polímeros del tipo ácido acrílico entrecruzado con divinilglicol (comercializados bajo la marca Noveon® AA-1 Polycarbophil) y polímeros derivados del ácido acrílico entrecruzado con alilsacarosa o alilpentaeritritol (comercializados bajo la marca Carbopol®).

20 Cada uno de los polímeros es incorporado en la cantidad necesaria para proporcionar a la formulación las propiedades fisicoquímicas y organolépticas adecuadas para la administración vaginal. En el caso de los polímeros acrílicos la cantidad estará entre 0,05 y 5% en peso de la formulación, preferiblemente entre 0,1 y 2%, más preferiblemente entre 0,25 y 1,5%.

25 La formulación puede contener además otros excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes hidratantes, humectantes, solubilizantes, emulsionantes, conservantes, sustancias grasas o lipófilas, etc. en cantidades conocidas por un experto en la materia.

Dichas formulaciones pueden ser preparadas por procedimientos conocidos por un experto en la materia.

30 Las formulaciones utilizadas en los métodos de la presente invención son preferiblemente administradas en una cantidad suficiente para formar una capa sobre toda la superficie vaginal y para obtener un régimen posológico eficaz y seguro, usualmente entre 1 a 5 gramos.

35 Los dispositivos que se pueden utilizar con este fin son cualquiera de aquellos aplicadores unidos o monodosis conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo un aplicador con émbolo o con fuelle.

La dosis de estriol a administrar a las pacientes tratadas con los métodos de la presente invención será menor de 0,5 mg/día, preferiblemente menor de 0,3 mg/día, más preferiblemente menor de 0,1 mg/día.

40 En una realización particular de la presente invención el estriol es administrado en dosis entre 0,002 y 0,07 mg/día (2 y 70 $\mu\text{g}/\text{día}$), preferiblemente entre 0,002 y 0,05 mg/día (2 y 50 $\mu\text{g}/\text{día}$), más preferiblemente entre 0,01 y 0,05 mg/día (10 y 50 $\mu\text{g}/\text{día}$), de forma especialmente preferida entre 0,02 y 0,05 mg/día (20 y 50 $\mu\text{g}/\text{día}$), para la prevención y/o el tratamiento de atrofia urogenital por déficit estrogénico en mujeres con elevada probabilidad de desarrollar un tumor estrógeno-dependiente, en particular un cáncer con receptores estrogénicos positivos.

45 En otra realización particular el estriol es administrado en dosis entre 0,002 y 0,07 mg/día (2 y 70 $\mu\text{g}/\text{día}$), preferiblemente entre 0,002 y 0,05 mg/día (2 y 50 $\mu\text{g}/\text{día}$), más preferiblemente entre 0,01 y 0,05 mg/día (10 y 50 $\mu\text{g}/\text{día}$), de forma especialmente preferida entre 0,02 y 0,05 mg/día (20 y 50 $\mu\text{g}/\text{día}$), para el tratamiento de atrofia urogenital por déficit estrogénico en mujeres que han padecido o padecen un tumor estrógeno-dependiente en tratamiento con cualquier terapia que inhiba la producción de estrógenos o que interfiera con la acción de éstos sobre las células tumorales.

50 Dada la elevada seguridad de las formulaciones utilizadas en el método de la presente invención, el tratamiento o la prevención de la atrofia vaginal se puede hacer simultáneamente al tratamiento o la prevención del tumor hormono-dependiente.

55 La duración del tratamiento de la atrofia urogenital y el régimen de administración van a depender del estado de la paciente, la respuesta al tratamiento y la terapia concomitante. Por ejemplo, se administrará una dosis entre 0,002 y 0,07 mg, preferiblemente entre 0,01 y 0,05 mg al día durante 2 o 3 semanas, y se continuará con una dosis entre 0,002 y 0,07 mg, preferiblemente entre 0,01 y 0,05 mg dos veces a la semana durante el tiempo necesario para mantener el estado trófico de la mucosa vaginal, sin interrumpir el tratamiento. De forma alternativa, se administrará una dosis entre 0,002 y 0,07 mg, preferiblemente entre 0,01 y 0,05 mg, al día durante 2 o 3 semanas, y se continuará con una dosis entre 0,002 y 0,07 mg, preferiblemente entre 0,01 y 0,05 mg, dos veces a la semana durante algunas semanas, por ejemplo entre 6 y 10 semanas, interrumpiendo entonces el tratamiento hasta que vuelvan a aparecer los síntomas.

65 A continuación se describe un ejemplo ilustrativo de la invención. En ningún caso debe ser considerado como limitativo para la interpretación de las reivindicaciones.

Ensayo

Farmacocinética y eficacia comparativas de dos formulaciones de estriol de la invención versus una formulación de estriol comercial (Ovestinon® crema Organon) en mujeres posmenopáusicas

Descripción

Las formulaciones ensayadas fueron dos geles vaginales a base de estriol T1 (ITFE 0.002%) y 12 (UFE 0.005%) con la siguiente composición:

	Compuesto	cantidad	cantidad
Principio Activo	Estriol	0.002%	0.005%
Excipientes	Carbopol (0.5%)	2%	2%
	Polycarbophil Noveon AA-1 (1.5%)		
	Glicerina	10%	10%
	Metilparaben	0.16%	0.16%
	Propilparaben	0.02%	0.02%
	Hidróxido de sodio	c.s.p. pH=4.5	c.s.p. pH=4.5
	Agua	c.s.p. 100%	c.s.p. 100%

Estas formulaciones fueron comparadas con una formulación placebo, sin estriol, y una formulación comercialmente disponible (Ovestinon® crema, con 0,1% de estriol).

En el ensayo participaron 70 mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal que se distribuyeron aleatoriamente en cuatro grupos, 3 con 20 pacientes cada uno y uno con 10 pacientes:

Las mujeres recibieron tratamiento diario durante 21 días consecutivos. Se administró a cada paciente de los grupos B, C y D 1 g de gel al día por vía vaginal y a cada paciente del grupo A 0,5 g de crema al día por vía vaginal.

Grupo A: tratado con Ovestinon (Referencia) (n = 20)

Grupo B: tratado con UFE 0.005% (n = 20)

Grupo C: tratado con UFE 0.002% (n = 20)

Grupo D: tratado con UFE 0% (Placebo) (n = 10)

El estudio farmacocinético se realizó en un subgrupo de 42 mujeres formado por 12 pacientes de cada uno de los grupos que están recibiendo tratamiento activo (n=12 Grupo A, n=12 B, n=12 C).

El día anterior a comenzar el tratamiento, las pacientes se sometieron a evaluación ginecológica y a una citología cérvico-vaginal.

El primer día de tratamiento se administró a todas las pacientes por vía vaginal la formulación correspondiente al grupo asignado y únicamente a las 42 voluntarias del estudio farmacocinético se les extrajeron muestras de sangre a tiempo 0 (pre-dosis), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 h (post-dosis).

El segundo día las pacientes se repitió la administración a todas las pacientes y se extrajo sangre sólo a las 42 voluntarias.

Los días 3 a 20 del tratamiento se administró diariamente por vía vaginal a todas las pacientes la correspondiente formulación. Los días 7 y 14 se evaluaron eficacia y tolerabilidad subjetivas inmediatamente antes de la administración.

ES 2 344 673 A1

El día 21 todas las pacientes recibieron la última dosis del tratamiento y únicamente a las 42 voluntarias del estudio farmacocinético se les extrajeron muestras de sangre a tiempo 0 (pre-dosis), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 h (post-dosis). La tolerabilidad local se evaluó 12 horas después de la administración.

- 5 El día 22 todas las pacientes se sometieron a evaluación ginecológica y a una citología cérvico-vaginal y sólo a las 42 voluntarias se les extrajeron muestras de sangre en los tiempos antes mencionados.

Valoración del efecto sobre la atrofia vaginal

- 10 Los frotis vaginales extraídos durante la evaluación ginecológica de los días 0 y 22 fueron fijados con solución hidrosoluble para citodiagnóstico (etanol/metanol EDTA) y teñidos según la técnica de Papanicolaou para la evaluación cualitativa del estado citológico y el recuento de células superficiales (SC), intermedias (IC) y parabasales (PC), que se utilizarán en la posterior determinación del índice de maduración (IM) y del valor de maduración (VM).

- 15 El Valor de Maduración (VM) se calcula a partir del índice de Maduración (IM) de la siguiente forma $VM = 0.2 \times \% \text{ células parabasales} + 0.6 \times \% \text{ células intermedias} + 1.0 \times \% \text{ células superficiales}$.

Los datos de las valoraciones cualitativas y cuantitativas (IM y VM) se muestran en las tablas I, II y III

20

TABLA I

Frecuencia del patrón citológico en el día 0 (nivel basal) y en el día 22 (después de la administración de las formulaciones T1, T2, R o placebo)

25

Patrón citológico	T1		T2		R		P	
	Día 0	Día 22	Día 0	Día 22	Día 0	Día 22	Día 0	Día 22
Atrófico	7	1	7	0	7	0	2	2
Ligeramente proliferativo	5	5	4	5	5	3	4	4
Proliferativo	1	2	0	1	0	3	0	0
Altamente proliferativo	0	5	0	5	0	6	0	0
Total	13	13	11	11	12	12	6	6

30

35

40

45

TABLA II

Índice de maduración (IM) basado en el recuento diferencial de células superficiales (SC), intermedias (IC) y parabasales (PC) en los días 0 y 22 y diferencia con los niveles basales (ΔSC , ΔIC y ΔPC) después de la administración de las formulaciones T1, T2, R y P

50

	SCs/300: Valor medio \pm SD			ICs/300: Valor medio \pm SD			PCs/300: Valor medio \pm SD		
	Día 0	Día 22	ΔSC	Día 0	Día 22	ΔIC	Día 0	Día 22	ΔPC
T1	12.92 \pm 23.67	110.08 \pm 79.80	97.15 \pm 79.44	177.00 \pm 117.11	174.00 \pm 72.36	-3.00 \pm 107.71	110.08 \pm 126.83	15.92 \pm 43.98	-94.15 \pm 118.65
T2	10.75 \pm 12.17	111.25 \pm 71.45	100.50 \pm 76.84	207.00 \pm 105.51	187.75 \pm 71.25	-19.25 \pm 71.38	82.25 \pm 112.73	1.00 \pm 3.46	-81.25 \pm 111.46
R	9.50 \pm 14.00	150.75 \pm 73.55	141.25 \pm 66.39	209.00 \pm 95.82	149.25 \pm 73.55	-59.75 \pm 126.06	81.50 \pm 102.24	0.00 \pm 0.00	-81.50 \pm 102.24
P	15.50 \pm 14.63	23.00 \pm 18.26	7.50 \pm 4.55	198.00 \pm 123.90	206.50 \pm 94.21	8.50 \pm 34.12	86.50 \pm 135.48	70.50 \pm 109.2	-16.00 \pm 32.40

55

60

65

ES 2 344 673 A1

TABLA III

Valor de maduración (MV) en los días 0 y 22 y diferencia con el nivel basal (ΔMV) después de la administración de las formulaciones T1, T2, R y P

Tratamiento	MV: Valor medio \pm SD		
	Día 0	Día 22	ΔMV
T1	47.12 \pm 18.73	72.51 \pm 14.34	25.38 \pm 22.85
T2	50.13 \pm 15.89	74.70 \pm 9.57	24.57 \pm 23.43
R	50.50 \pm 14.47	80.08 \pm 9.84	29.58 \pm 15.63
P	50.53 \pm 19.68	53.67 \pm 16.68	3.13 \pm 4.17

Por lo tanto, se puede concluir que el método de tratamiento de la presente invención es eficaz en revertir la atrofia vaginal.

Valoración de los niveles plasmáticos de estriol

La concentración plasmática de estriol fue determinada por cromatografía líquida/espectrometría de masa (LC-MS/MS) en las muestras sanguíneas extraídas a tiempo 0 (pre-dosis), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 h (post-dosis) los días 0, 1, 21 y 22 a las 42 pacientes voluntarias.

Los niveles plasmáticos obtenidos en el primer día de tratamiento y en el día 21 se muestran en las tablas IV y VI y en la gráfica 1.

Los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de estos valores se muestran en las tablas V y VII.

TABLA IV

Niveles plasmáticos de estriol después de la administración de una única dosis de las formulaciones T1, T2 y R. Día 1

Tiempo (h)	Niveles plasmáticos estriol: Valor Medio \pm SD (pg/mL)		
	T1	T2	R
0	1.48 \pm 3.46	5.17 \pm 17.90	10.33 \pm 35.80
0.5	65.24 \pm 45.54	87.59 \pm 79.24	62.45 \pm 78.01
1	72.43 \pm 45.46	108.57 \pm 79.76	83.36 \pm 72.14
2	48.63 \pm 25.79	105.20 \pm 64.12	161.40 \pm 98.58
3	35.53 \pm 30.05	92.81 \pm 64.15	180.88 \pm 85.98
4	20.46 \pm 12.27	57.78 \pm 25.77	165.34 \pm 68.88
6	5.57 \pm 6.30	21.82 \pm 17.83	106.43 \pm 46.98
8	1.56 \pm 3.67	9.02 \pm 10.82	65.02 \pm 52.91
12	1.65 \pm 3.86	3.86 \pm 10.02	34.20 \pm 45.02
24	1.89 \pm 5.12	3.85 \pm 9.25	0.56 \pm 1.92

ES 2 344 673 A1

TABLA V

Parámetros farmacocinéticos (\pm SD) de estriol después de la administración de una única dosis diaria de las formulaciones T1, T2 y R. Día 1

	C_{max} (pg/mL) Dosis corregida	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (pg/mL×h) Dosis corregida	$AUC_{0-\infty}$ (pg/mL×h) Dosis corregida	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
T1	60.57±27.21	1.29±0.89	171.65±80.18	194.29±73.81	1.59±0.82	3.99±3.33
T2	106.40±63.01	2.38±1.23	406.75±199.53	461.53±176.88	1.65±0.82	4.57±2.59
R	210.06±82.36	3.04±1.10	1221.97±549.06	1431.21±807.57	2.52±2.30	5.79±3.38

TABLA VI

Niveles plasmáticos de estriol después de la administración de dosis diarias de las formulaciones T1, T2 y R. Día 21

Tiempo (h)	Niveles plasmáticos estriol: Valor Medio \pm SD (pg/mL)		
	T1	T2	R
0	BLQL	BLQL	4.98±6.45
0.5	5.18± 8.07	2.48±6.14	4.92± 6.54
1	8.40± 10.29	10.56±14.39	7.33± 8.28
2	11.20± 9.92	17.79±17.01	23.94± 11.60
3	13.00± 7.25	19.32±13.88	38.58± 21.40
4	8.47± 6.28	16.30±9.16	60.08± 25.51
6	1.63± 4.21	7.28±5.62	72.36± 39.18
8	0.87± 3.00	1.85±3.43	76.17± 34.78
12	BLQL	BLQL	74.81± 41.68
24	BLQL	BLQL	3.47± 7.40

BLQL=below the lower quantification limit (5 pg/mL)

TABLA VII

Parámetros farmacocinéticos (\pm SD) de estriol después de la administración de dosis diarias de las formulaciones T1, T2 y R. Día 21

	C_{ssmax} (pg/mL) Dosis corregida	T_{ssmax} (h)	C_{ssmin} (pg/mL)	AUC_{ssmax} (pg/mL×h) Dosis corregida
T1	13.77±8.03	2.17±0.94	0.0±0.0	36.33±30.52
T2	22.80±15.78	3.25±1.14	0.0±0.0	73.71±46.86
R	89.95±38.55	7.67±3.06	2.97±5.49	800.11±363.51

Por lo tanto, se puede concluir que el perfil de seguridad de las formulaciones de la presente invención es altamente favorable puesto que la exposición sistémica al estriol luego de administración repetida es casi insignificante (extremadamente baja). Adicionalmente, la exposición sistémica es significativamente menor que la producida después de la administración del producto de referencia.

Por otra parte, aunque la exposición sistémica al estriol es significativamente menor, las formulaciones de la presente invención producen un aumento similar del valor de maduración en el día 22 respecto al día 0, indicando un efecto similar al del producto de referencia en la mucosa vaginal.

ES 2 344 673 A1

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de estriol en la preparación de una formulación farmacéutica de administración vaginal para la prevención o el tratamiento de la atrofia urogenital por déficit estrogénico **caracterizada** por su capacidad de autolimitar la absorción de estriol.
- 10 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la formulación farmacéutica proporciona un área bajo la curva de concentración plasmática de estriol en función del tiempo menor de 750 pg/ml x h después de la administración de dosis diarias repetidas durante un tiempo entre 1 y 4 semanas.
- 15 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2 en el que la formulación farmacéutica proporciona un área bajo la curva menor de 500 pg/ml x h.
- 20 4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el que la formulación farmacéutica proporciona un área bajo la curva menor de 300 pg/ml x h.
- 25 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4 en el que la formulación farmacéutica proporciona un área bajo la curva menor de 150 pg/ml x h después de la administración de dosis diarias repetidas durante un tiempo entre 2 y 3 semanas.
- 30 6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la formulación farmacéutica proporciona niveles plasmáticos de estriol menores de 50 pg/ml después de la administración diaria repetida durante un tiempo entre 1 y 4 semanas.
- 35 7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el que la formulación farmacéutica proporciona niveles plasmáticos de estriol menores de 30 pg/ml después de la administración diaria repetida durante un tiempo entre 2 y 3 semanas.
- 40 8. Uso de estriol de acuerdo con las reivindicaciones anteriores en la prevención o el tratamiento de la atrofia urogenital por déficit estrogénico en mujeres con elevada probabilidad de desarrollar un tumor estrógeno-dependiente.
- 45 9. Uso de estriol de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 en la prevención o el tratamiento de la atrofia urogenital por déficit estrogénico en mujeres que padecen o han padecido un tumor estrógeno-dependiente en tratamiento con al menos un fármaco que inhibe la producción o interfiere con la acción de los estrógenos en el organismo.
- 50 10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el fármaco es un modulador selectivo de receptores estrogénicos.
- 55 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el fármaco es un inhibidor de receptores estrogénicos.
- 60 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el que el fármaco es un inhibidor de la aromatasas.
- 65 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el fármaco es un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante.
14. Uso de estriol de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 en la prevención o el tratamiento de la atrofia urogenital por déficit estrogénico en mujeres que han sido sometidas a ablación ovárica.
15. Uso de acuerdo con las reivindicaciones anteriores en el que la formulación farmacéutica permite administrar una dosis de estriol menor o igual de 0,3 mg/día.
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15 en el que la dosis de estriol es menor o igual de 0,1 mg/día.
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16 en el que la dosis de estriol está entre 0,002 y 0,07 mg/día.
18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17 en el que la dosis de estriol está entre 0,01 y 0,05 mg/día.
19. Uso de estriol en la preparación de una formulación farmacéutica de administración vaginal para la prevención del riesgo de desarrollar tumores hormono-dependientes a nivel sistémico asociado a la terapia estrogénica, estando dicha formulación **caracterizada** por su capacidad de autolimitar la absorción de estriol.

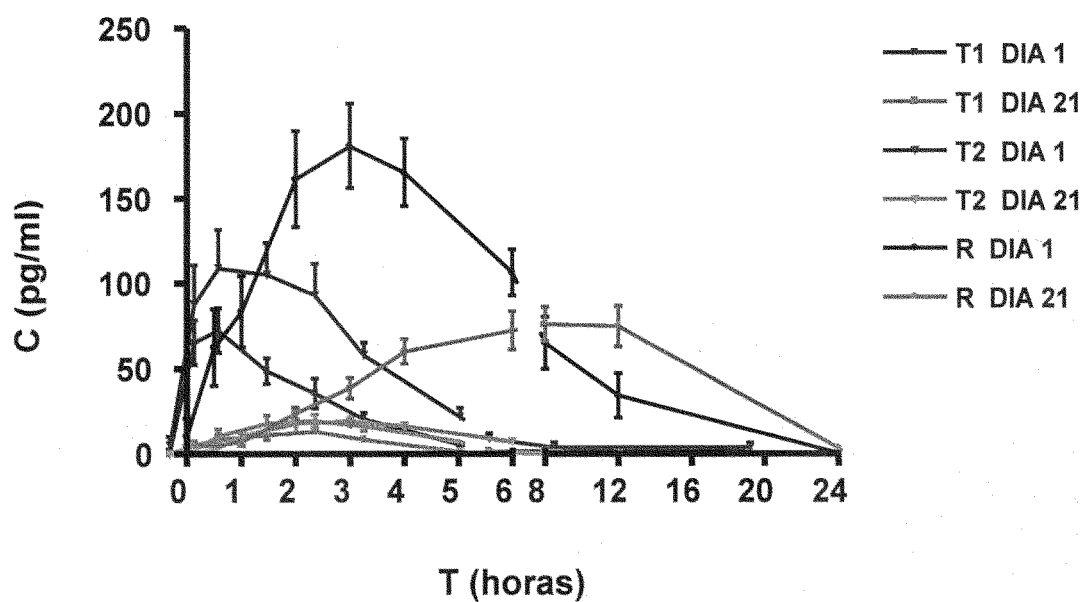


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de estrone en función del tiempo



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 344 673

② Nº de solicitud: 200802384

③ Fecha de presentación de la solicitud: 07.08.2008

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **A61K 31/565** (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 1652535 A1 (ITALFARMACO, S.A) 03.05.2006, párrafos 64,83,84,108,109,115,120.	1-19
X	WO 2007085020 A2 (PEAR TREE WOMEN'S HEALTH CARE) 26.07.2007, reivindicaciones 1-8.	1-19
X	IOSIF, C.S.: "Effects of protracted administration of estriol on the lower genito urinary tract in postmenopausal women". Arch. Gynecol. Obstet, 1992, vol. 251, páginas 115-120, todo el documento.	1-14,19
X	GERBALDO, D, et al.: "Endometrial morphology alfter 12 months of vaginal oestriol therapy in post-menopausal women". Maturitas, 1991, vol. 13, páginas 269-274, todo el documento.	1-14,19
X	BOTTIGLIONE, F. et al.: "Transvaginal estriol administration in postmenopausal women: a double blind comparative study of two diferente doses." Maturitas, 1995, vol. 22, páginas 227-232, todo el documento.	1-14,19
X	DESSOLE, S. et al.: "Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women". Menopause: The journal of the north american menopause society, 2004, vol. 11, páginas 49-56, todo el documento.	1-14,19
X	FOIDART, J.M. et al.: "Efficacy of sustained-release vaginal oestriol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints", Maturitas, 1991, vol. 13, páginas 99-107, todo el documento.	1-14,19
E	WO 2009000954 A2 (ITALFARMACO S.A) 31.12.2008, todo el documento.	1-19

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
19.08.2010	H. Aylagas Cancio	1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 19.08.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SÍ
	Reivindicaciones 1-19	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SÍ
	Reivindicaciones 1-19	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	EP 1652535 A1	03-05-2006
D02	WO 2007085020 A2	26-07-2007
D03	Arch. Gynecol. Obstet, vol. 251, páginas 115-120	1992
D04	Maturitas, vol. 13, páginas 269-274	1991
D05	Maturitas, vol. 22, páginas 227-232,	1995
D06	Menopause: The journal of the north american menopause society, vol. 11, páginas 49-56	2004
D07	Maturitas, vol. 13, páginas 99-107	1991

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere al uso de estriol en la preparación de una formulación de administración vaginal para la prevención o el tratamiento de la atrofia urogenital por déficit estrogénico caracterizada por su capacidad de autolimitar la absorción de estriol.

El documento D1 se refiere a la administración vaginal de estriol para el tratamiento de atrofia urogenital debido al déficit estrogénico en dosis de 0.0125 mg/día y 0.005 mg/día (ver párrafo 120).

El documento D2 se refiere al uso del estriol (0.01 mg/día o 0.25 mg/día) en administración vaginal para el tratamiento de los síntomas urogenitales asociados a la vaginitis atrófica.

Por lo tanto a la vista de los documentos D1 y D2 las reivindicaciones 1-19 carecen de novedad y de actividad inventiva.

Los documentos D3-D7 se refieren a la administración intravaginal de estriol en dosis de 0.5 o 1 mg/día para el tratamiento de la atrofia urogenital en mujeres postmenopáusicas.

A la vista de los documentos D3-D7 las reivindicaciones 1-14, 19 carecen de novedad y de actividad inventiva.

En consecuencia, la materia de las reivindicaciones de la presente solicitud carece de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la LP.