

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 521**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2007 E 07734287 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2004199**

54 Título: **Tratamiento de síntomas asociados con la menopausia**

30 Prioridad:

13.04.2006 US 791456 P

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

15.04.2014

73 Titular/es:

**BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG SARL
(100.0%)**

**67 boulevard Grande-Duchesse Charlotte
1331 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**BRENNAN, JOHN;
SANDS, EARL E.;
HORTON, REX y
BEBIA, ZURAB**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 455 521 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de síntomas asociados con la menopausia

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con composiciones y geles farmacéuticos que contienen estradiol. Más particularmente, la presente invención se relaciona con el alivio de síntomas relacionados con la menopausia mediante la administración tópica de estradiol en dosis efectivas bajas.

Antecedentes

La menopausia es asociada muy frecuentemente con síntomas tales como oleadas de calor. Tales síntomas tienen un impacto principal negativo sobre la calidad de vida femenina postmenopáusica.

10 El estradiol (17-beta estradiol) es el estrógeno de origen natural más potente en los mamíferos, en los cuales es formado en el ovario, placenta, testículos y posiblemente en el córtex adrenal. La administración de estradiol ha demostrado ser efectiva para aliviar ciertos síntomas asociados con la menopausia, en particular oleadas de calor. Sin embargo, debido a los requerimientos recientemente importantes sobre la seguridad de los pacientes, es altamente deseable proveer composiciones, métodos y usos efectivos para aliviar tales síntomas sin sobreestimar la
15 dosis terapéutica requerida.

En *Serum concentrations of 17beta-estradiol and estrone after multiple-dose administration of percutaneous estradiol gel in symptomatic menopausal women*, Brennan JJ, Lu Z, Whitman M, Stafiniak P, van der Hoop RG. *Ther Drug Monit.* 2001 Apr; 23(2):134-8, los autores utilizaron un gel hidroalcohólico que contiene estradiol. Encontraron que la
20 administración diaria tópica de una dosis de 0.75 mg de estradiol (1.25 g de dicho gel por día) daba como resultado una elevación en el nivel de estradiol en el suero, alcanzando valores compatibles con un alivio en los síntomas vasomotores. Adicionalmente, los autores indicaron que una dosis de estradiol más baja no alcanzaba niveles similares en el suero, y así no se esperaba que fuese consistentemente terapéutico en la reducción de los síntomas vasomotores.

Resumen

25 La presente invención es pertinente a composiciones farmacéuticas que contienen estradiol para uso en un método para aliviar síntomas relacionados con la menopausia, tales como oleadas de calor, por administración tópica de una dosis de estradiol de aproximadamente 0.25 – 0.42 mg/día.

Descripción detallada

30 De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado sorprendente e inesperadamente que las dosis tópicas de estradiol inferiores a 0.75 mg/día alivian síntomas relacionados con la menopausia. Así, superando un fuerte prejuicio en la técnica, realizaciones de la presente invención proveen dosis inferiores efectivas de estradiol para aliviar síntomas asociados con la menopausia, en particular oleadas de calor.

La presente invención provee el uso de estradiol en la manufactura de un medicamento para administrar
35 tópicamente 0.25 – 0.42 mg/día, preferiblemente 0.35 – 0.40 mg/día, más preferiblemente de manera aproximada 0.375 mg/día de estradiol, en donde dicho medicamento es para aliviar al menos un síntoma asociado con la menopausia.

De acuerdo con una realización se provee una composición o medicamento adecuado para administración tópica que comprende estradiol.

40 En algunas realizaciones, la composición o medicamento se formula para proveer administración tópica/transdérmica de estradiol.

Se describe un método para aliviar al menos un síntoma asociado con la menopausia. En algunas realizaciones, el método comprende administrar tópicamente una composición o medicamento adecuado para administración tópica que comprende estradiol, tal como una composición o medicamento formulados para proveer administración
tópica/transdérmica de estradiol.

45 La composición o medicamento, los cuales pueden ser efectivos para aliviar al menos un síntoma asociado con la menopausia, se formula para administrar tópicamente una dosis de estradiol de aproximadamente 0.25 – 0.42 mg/día, incluyendo aproximadamente 0.35 – 0.40 mg/día, tal como aproximadamente 0.375 mg/día de estradiol. Por ejemplo, dicho medicamento puede ser formulado para administrar una dosis de aproximadamente 0.25 - 0.42, aproximadamente 0.26 - 0.42, aproximadamente 0.27-0.42, aproximadamente 0.28 - 0.42, aproximadamente 0.29 -
50 0.41, aproximadamente 0.30 - 0.41, aproximadamente 0.31 - 0.41, aproximadamente 0.32 - 0.40, aproximadamente

0.33 - 0.40, aproximadamente 0.34 - 0.40, aproximadamente 0.35 - 0.40, aproximadamente 0.355 - 0.395, aproximadamente 0.36 - 0.39, aproximadamente 0.365 - 0.385, aproximadamente 0.37 - 0.38, o aproximadamente 0.375 mg/día de estradiol, tal como 0.25-0.42, 0.26-0.42, 0.27-0.42, 0.28-0.42, 0.29-0.41, 0.30-0.41, 0.31-0.41, 0.32-0.40, 0.33-0.40, 0.34-0.40, 0.35-0.40, 0.355-0.395, 0.36-0.39, 0.365-0.385, 0.37-0.38, o 0.375 mg/día de estradiol.

5 Composiciones terapéuticas

Como se anotó anteriormente, la presente invención provee una composición para lidiar al menos un síntoma asociado con la menopausia en un sujeto femenino, administrando tópicamente dicha composición que comprende una dosis baja de estradiol. Como se utiliza aquí, "dosis bajas" indica que la administración tópica es tal que aproximadamente 0.25 - 0.42 mg/día incluyendo aproximadamente 0.35 - 0.40 mg/día, tal como aproximadamente 0.375 mg/día de estradiol se administran en la piel del sujeto. Por ejemplo, dicha administración tópica puede ser tal que a una dosis de aproximadamente 0.25 - 0.42, aproximadamente 0.33-0.40, aproximadamente 0.34 - 0.40, aproximadamente 0.35 - 0.40, aproximadamente 0.355 - 0.395, aproximadamente 0.36 - 0.39, aproximadamente 0.365 - 0.385, aproximadamente 0.37 - 0.38, o aproximadamente 0.375 mg/día de estradiol es administrado sobre la piel del sujeto, tal como 0.25-0.42, 0.26-0.42, 0.27-0.42, 0.28-0.42, 0.29-0.41, 0.30-0.41, 0.31-0.41, 0.32-0.40, 0.33-0.40, 0.34-0.40, 0.35-0.40, 0.355-0.395, 0.36-0.39, 0.365-0.385, 0.37-0.38, o 0.375 mg/día de estradiol administrado sobre la piel del sujeto.

Dicha administración tópica puede comprender una o dos (o más) aplicaciones por día, tal como una aplicación tópica por día. En realizaciones alternativas, la administración tópica es efectuada menos frecuentemente de una vez por día, tal como en días alternos de tal forma que la dosis diaria promedio esté dentro de los rangos anteriormente descritos.

De acuerdo con un aspecto, la composición o medicamento se aplica sobre piel saludable, limpia y seca, por ejemplo en el hombro, en el brazo, por ejemplo a una parte externa del brazo, o desde la muñeca hacia el hombro; cadera o pierna. Alternativamente, la composición o medicamento puede aplicarse sobre el abdomen, las caderas o el área lumbar. También se abarcan otros sitios de administración adecuados.

25 En un aspecto de la invención, dicho síntoma asociado con la menopausia se selecciona de:

- síntomas vasomotores,
- atrofia vulvar,
- atrofia vaginal, y
- combinaciones de los mismos.

30 Los síntomas vasomotores son conocidos en la técnica e incluyen todas las oleadas de calor, tales como oleadas de calor suaves, oleadas de calor moderadas, oleadas de calor moderadas a severas, y oleadas de calor severas. Las oleadas de calor en general se refieren a una sensación de calor o tibieza, generalmente en el cuerpo superior, por ejemplo en el rostro y/o cuello y/o pecho. Típicamente son muy súbitas y/o muy breves, y pueden estar acompañadas por un latido cardíaco rápido hidratación de los vasos sanguíneos. La duración de tales síntomas varía, y puede típicamente ser de dos a treinta minutos en cada ocasión. La frecuencia también varía, por ejemplo los síntomas pueden ser repetidos unas pocas veces cada semana o hasta una docena de veces al día y más. Entre las oleadas de calor, también la intensidad puede variar:

- las oleadas de calor suaves incluyen una sensación de calor sin perspiración;
- las oleadas de calor moderadas incluyen una sensación de calor con perspiración, pero el sujeto es capaz de continuar con su actividad;
- las oleadas de calor severas incluyen una sensación de calentamiento con sudoración, suficientemente severa para dar como resultado la discontinuación de la actividad.

Las atrofiyas vulvar y vaginal son conocidas en la técnica y pueden incluir dolor vaginal asociado con la actividad sexual; sangrado asociado con la actividad sexual; disuria; sequedad, irritación, picazón y/o sensación de quemazón en y alrededor del área vaginal; y combinaciones de los mismos.

45 Por "aliviar un síntoma", se entiende aquí proveer alivio contra dicho síntoma, por ejemplo disminuir la intensidad, severidad (incluyendo la duración), y/o frecuencia/ocurrencia del mismo.

50 Ventajosamente, de acuerdo con algunas realizaciones, la administración tópica de estradiol a las dosis de acuerdo con la invención, por ejemplo, las composiciones y medicamentos descritos aquí, da como resultado al menos un efecto seleccionado de:

- un descenso en la severidad de los síntomas vasomotores,
- un descenso en la frecuencia de síntomas vasomotores,
- un descenso en la severidad de la atrofia vulvar,
- un descenso en la severidad de la atrofia vaginal,

5 - y combinaciones de los mismos.

De acuerdo con un aspecto, los efectos beneficiosos comprenden un descenso en la severidad de los síntomas vasomotores que se observa después del tratamiento, tal como después de 12, 10, 8, 6 o 4 semanas de tratamiento con las dosis y métodos de acuerdo con la invención.

10 De acuerdo con otro aspecto, los efectos beneficiosos comprenden un descenso en la frecuencia de los síntomas vasomotores que se observa después del tratamiento, tal como después de 12, 10, 8, 6 o 4 semanas de tratamiento con dosis y métodos de acuerdo con la invención.

De acuerdo con otro aspecto, los efectos beneficiosos comprenden un descenso en la severidad de las oleadas de calor severas que se observa después del tratamiento, tal como después de 12, 10, 8, 6, 4 o 2 semanas de tratamiento (o menos) con las dosis y métodos de acuerdo con la invención.

15 De acuerdo con otro aspecto, los efectos beneficiosos comprenden un descenso en la frecuencia de oleadas de calor moderadas a severas que se observa después del tratamiento, tal como después de 12, 10, 8, 6, 4 o 2 semanas de tratamiento (o menos) con las dosis y métodos de acuerdo con la invención.

20 De acuerdo con otro aspecto, los efectos beneficiosos comprenden un descenso en la severidad de la atrofia vulvar y/o vaginal que se observa después del tratamiento, tal como después de 12, 10, 8, 6, 4 o 2 semanas de tratamiento (o menos) con las dosis y métodos de acuerdo con la invención.

Efectos beneficiosos adicionales obtenidos de acuerdo con realizaciones específicas de la invención pueden incluir un mejoramiento en al menos un criterio seleccionado del grupo consistente de:

- escala de calificación de la menopausia (MRS): una escala para medir la calidad de vida relacionada con la salud.

25 - calidad específica en menopausia de cuestionario de vida (MNQOL): para establecer criterios vasomotores, físicos, psicológicos y sexuales.

Los experimentados en la técnica sabrán como proveer una composición/medicamento adecuado para la administración tópica de estradiol en dosis de acuerdo con la invención. Ejemplos de composiciones y medicamentos adecuados se describen más adelante. Hablando en general, el volumen, la concentración y el número de aplicaciones diarias de la composición/medicamento son tales que la dosis de estradiol administrada sobre la piel del sujeto es aproximadamente 0.25 - 0.42, aproximadamente 0.26 - 0.42, aproximadamente 0.27 - 0.42, aproximadamente 0.28 - 0.42, aproximadamente 0.29 - 0.41, aproximadamente 0.30 - 0.41, aproximadamente 0.31 - 0.41, aproximadamente 0.32 - 0.40, aproximadamente 0.33 - 0.40, aproximadamente 0.34 - 0.40, aproximadamente 0.35 - 0.40, aproximadamente 0.355 - 0.395, aproximadamente 0.36 - 0.39, aproximadamente 0.365 - 0.385, aproximadamente 0.37 - 0.38, o aproximadamente 0.375 mg/día, tal como 0.25-0.42, 0.26-0.42, 0.27-0.42, 0.28-0.42, 0.29-0.41, 0.30-0.41, 0.31-0.41, 0.32-0.40, 0.33-0.40, 0.34-0.40, 0.35-0.40, 0.355-0.395, 0.36-0.39, 0.365-0.385, 0.37-0.38, o 0.375 mg/día. Así, por ejemplo, para aplicaciones del mismo volumen de la misma composición o medicamento:

$$\text{Dosis} = \text{Volumen} \times \text{Concentración} \times \text{Número}$$

en donde

40 Dosis: dosis de estradiol administrada a la piel por sujeto por día,

Concentración: concentración de estradiol de la composición o medicamento,

Volumen: volumen de composición tópica administrado por aplicación,

Número: número de aplicaciones por día.

45 En otro aspecto de la invención, el régimen de dosificación puede hacer uso de una fase de tratamiento con una dosis de carga, seguida por una fase con una dosis de mantenimiento. Así, el paciente podría iniciar el tratamiento por un periodo corto (por ejemplo 1, 2, 3 o 4 semanas) utilizando una dosis más alta (fase de carga), y luego

continuar con una dosis más baja (fase de mantenimiento). Por ejemplo, el paciente podría empezar con una fase de carga con dosis superiores a las dosis de la invención, y luego continuar con las dosis bajas de la invención. Alternativamente, el paciente puede iniciar con una fase de carga con dosis de acuerdo con la invención, y luego conmutar a dosis incluso inferiores. Tales fases pueden ser cíclicas. En otro aspecto, el paciente podría iniciar con etapas de administración una o dos veces al día durante un periodo corto (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 semanas), y luego conmutar a un régimen a dosis bajas, con una etapa de administración cada tercer día. La dosis diaria sería entonces la dosis promedio por día. También se marcan otros regímenes de dosificación que pueden ser dimensionados para satisfacer las necesidades específicas de un paciente de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Así, la presente invención provee el uso de estradiol en la manufactura de un medicamento para administración tópica de 0.25 – 0.42 mg/día en donde dicho medicamento es para aliviar un síntoma asociado con la menopausia en un sujeto femenino. Dicho estrógeno se administra sobre la piel del sujeto en una cantidad que tiene una potencia estrógena equivalente a aproximadamente 0.25 – 0.42 mg/día, incluyendo aproximadamente 0.35 – 0.40 mg/día, o aproximadamente 0.375 mg/ día de estradiol, tal como 0.25 – 0.42 mg/día, 0.35 – 0.40 mg/día o 0.375 mg/día de estradiol. Por ejemplo, la invención provee un método para aliviar al menos un síntoma asociado con la menopausia en un paciente femenino que así lo requiere, que comprende la administración tópica a dicho paciente de una cantidad de una composición que comprende estradiol efectiva para administrar una dosis de estradiol de aproximadamente 0.25 – 0.42 mg/día, incluyendo aproximadamente 0.35 – 0.40 mg/día, o aproximadamente 0.375 mg/día de estradiol.

20 Composiciones y medicamentos

La invención también provee composiciones y medicamentos que comprenden un estrógeno (tal como estradiol). Las composiciones y medicamentos son formulados para administración tópica. Las composiciones y medicamentos son formulados para la administración tópica/transdérmica de estradiol en cantidades diarias que tiene la potencia estrógena equivalente a aproximadamente 0.25 – 0.42 mg/día, incluyendo aproximadamente 0.35 - 0.40 mg/día, o aproximadamente 0.375 mg/día de estradiol, tal como 0.25 - 0.42 mg/día, 0.35 - 0.40 mg/día, o 0.375 mg/día de estradiol. La composición o medicamento comprende una cantidad de estradiol efectiva para administrar una dosis de estradiol de aproximadamente 0.25 - 0.42 mg/día. Tal medicamento es útil para aliviar al menos un síntoma asociado con la menopausia.

Ventajosamente de acuerdo con algunas realizaciones de la invención, el estradiol puede ser provisto en una composición en gel. En un aspecto, la composición o medicamento de acuerdo con la invención es un gel hidroalcohólico que contiene estradiol. Dicha composición o medicamento puede comprender estradiol, un agente gelificante, un alcohol y agua.

Estradiol

Como se anotó anteriormente, la invención provee composiciones y medicamentos que comprenden estradiol.

En un aspecto, la composición o medicamento puede comprender aproximadamente 0.025 - 0.035 %, incluyendo aproximadamente 0.026 - 0.034 %, aproximadamente 0.027 - 0.033 %, aproximadamente 0.028 - 0.032 %, aproximadamente 0.0285 - 0.0315 %, aproximadamente 0.029 - 0.031 %, aproximadamente 0.0295 - 0.0305 %, o aproximadamente 0.03% de estradiol, tal como 0.025 - 0.035 %, 0.026 - 0.034 %, 0.027 - 0.033 %, 0.028 - 0.032 %, 0.0285 - 0.0315 %, 0.029 - 0.031 %, 0.0295 - 0.0305 %, o 0.03% de estradiol.

(A menos que se establezca otra cosa, los porcentajes (%) se refieren a cantidades en peso con base en el peso total de la composición (% (p/p)).).

Dicho estradiol puede ser de origen natural, o puede resultar de una hemisíntesis o de un proceso de síntesis. El estradiol puede ser provisto como un estradiol anhidro, así como hidrato de estradiol, por ejemplo semihidrato de estradiol. (Los porcentajes dados se refieren a la cantidad de estradiol anhidro). Alternativamente, dicho estradiol puede ser sustituido por otro estrógeno. Los estrógenos son conocidos, y los experimentados en la técnica sabrán la potencia relativa respectiva (actividad estrógena) de los estrógenos comparativamente con el estradiol. Pueden utilizarse entonces relaciones para convertir las dosis de estradiol de acuerdo con la invención en la cantidad equivalente de un estrógeno dado correspondiente a una potencia estrógena equivalente. Ejemplos de estrógenos incluyen estriol, estrona, etinil estradiol, así como derivados de los mismos, incluyendo estrógenos conjugados y esterificados (por ejemplo, derivados acetato, cipionato y valerato de estrógenos).

Agente gelificante

En algunas realizaciones, la composición o medicamento puede comprender un agente gelificante.

En un aspecto, la composición o medicamento puede comprender aproximadamente 0.5 – 1.5%, incluyendo aproximadamente 0.6 – 1.4%, aproximadamente 0.7 - 1.3 %, aproximadamente 0.8 - 1.2 %, aproximadamente 0.85 -

1.15, %, aproximadamente 0.9 - 1.1 %, aproximadamente 0.95 - 1.05 %, o aproximadamente 1% de un agente gelificante, tal como 0.5 - 1.5 %, 0.6 - 1.4 %, 0.7 - 1.3 %, 0.8 - 1.2 %, 0.85 - 1.15, %, 0.9 - 1.1 %, 0.95 - 1.05 %, o 1% de un agente gelificante. En algunas de tales realizaciones, el agente gelificante es un polímero de ácido poliacrílico, tal como Carbopol® 934P.

5 En otro aspecto, la composición o medicamento puede comprender aproximadamente 0.1 - 0.9 %, incluyendo aproximadamente 0.2 - 0.8 %, aproximadamente 0.3 - 0.7 %, aproximadamente 4 - 0.6 %, aproximadamente 0.45 - 0.55 %, o aproximadamente 0.5 % de un agente gelificante, tal como 0.1-0.9 %, 0.2-0.8 %, 0.3-0.7 %, 0.4-0.6 %, 0.45-0.55 %, o 0.5 % de un agente gelificante. En algunas de tales realizaciones, el agente gelificante es un polímero de ácido poliacrílico como Carbopol® 980P.

10 Los agentes gelificantes son conocidos en la técnica. El término "agente gelificante" se refiere en general a un compuesto, posiblemente de naturaleza polimérica que tiene la capacidad de gelificar cuando entra en contacto con un solvente específico, por ejemplo agua. Los agentes gelificantes hacen posible incrementar la viscosidad de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, pero también pueden actuar como agentes solubilizantes. Ejemplos de agentes gelificantes incluyen polímeros aniónicos tales como polímeros basados en
 15 (ácido acrílico) (incluyendo polímeros de ácido poliacrílico, por ejemplo, CARBOPOL® de B.F. Goodrich Specialty Polymers and Chemicals Division of Cleveland, Ohio), derivados de celulosa, poloxámeros y poloxamidas. Con más precisión, los agentes gelificantes opcionalmente pueden ser seleccionados de carbomeros o polímeros basados en ácido acrílico, por ejemplo Carbopol® 980 o 940, 981 o 941, 1382 o 1382, 5984, 2984, 934 o 934P (los Carbopol® son usualmente polímeros de ácido acrílico entrecruzado con alilsacarosa o alilpentaeritritol), Pemulen TR1® o
 20 TR2®, Ultrez, Synthalen CR, etc.); derivados de celulosa tales como etilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxietilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC), carboximetilcelulosas (CMC), etc.; poloxámeros o copolímeros de polietileno-polipropileno tales como Lutrol® grado 68 o 127, poloxaminas y otros agentes gelificantes tales como quitosano, dextrano, pectinas y gomas naturales. Cualquiera de estos agentes gelificantes, o cualquier otro agente gelificante farmacéuticamente aceptable, puede ser utilizado solo o en combinación en la composición o
 25 medicamento de acuerdo con la invención. La selección de un agente gelificante adecuado puede ser guiada por principios conocidos en la técnica, por ejemplo, teniendo en cuenta el pH de la composición de acuerdo con la invención y la viscosidad deseada. El Carbopol® 980 y Carbopol 934P® son ejemplos de agentes gelificantes adecuados para uso en el contexto de la presente invención.

30 En algunas realizaciones, el agente gelificante se hace reaccionar con un ingrediente adicional (neutralizador), con el fin de alcanzar la viscosidad deseada. Por ejemplo, cuando se utiliza un polímero de ácido poliacrílico como agente gelificante, puede obtenerse una textura en gel neutralizando dicho polímero de ácido poliacrílico con una base. Bases adecuadas incluyen trietanolamina, trometamina, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, arginina y aminometilpropanol. La persona experimentada sabe cómo escoger un neutralizante adecuado para un polímero dado, y también sabe cómo ajustar la relación entre el agente gelificante y el neutralizador. Cuando
 35 se utiliza un polímero de ácido poliacrílico, la trietanolamina es un neutralizador adecuado. Por ejemplo, dicha composición o medicamento puede comprender aproximadamente 0.5% de Carbopol 980® o 1% de Carbopol 934P®. Puede obtenerse una textura (viscosidad) adecuada neutralizando, respectivamente, con aproximadamente 0.5% o 1% de trietanolamina.

Alcohol

40 En algunas realizaciones, la composición o medicamento puede comprender alcohol.

En un aspecto, la composición o medicamento puede comprender aproximadamente 30 -5 0 %, incluyendo aproximadamente 32 - 48 %, aproximadamente 33 - 47 %, aproximadamente 34 - 46 %, aproximadamente 35 - 45 %, aproximadamente 36 - 44 %, aproximadamente 37 - 43 %, aproximadamente 38 - 42 %, aproximadamente 39 -
 45 41 %, o aproximadamente 40 % de un alcohol C2-C6, tal como 30 - 50 %, 32 -48 %, 33-47 %, 34-46 %, 35-45 %, 36-44 %, 37-43 %, 38-42 %, 39-41 %, o 40 % de un alcohol C2-C6. Los alcoholes C2-C6 son conocidos en la técnica. Tales alcoholes abarcan etanol, propanol, isopropanol (propan-2-ol), n-propanol (propan-1-ol), butanol, butan-1-ol, butan-2-ol, tert-butanol, pentanoles, hexanoles. Un alcohol C2-C6 adecuado es etanol.

Potenciadores de la penetración

50 La composición o medicamento puede comprender opcionalmente un potenciador de la penetración. Los potenciadores de la penetración son conocidos en la técnica. Un "potenciador de la penetración" es en general un agente conocido por acelerar la administración del fármaco o principio activo a través de la piel. Estos agentes también han sido denominados como acelerantes, adyuvantes de la penetración y promotores de la absorción. Esta clase de agentes incluye aquellos con diversos mecanismos de acción incluyendo los que tienen la función de mejorar la solubilidad y difusibilidad del fármaco, y aquellos que mejoran la absorción transdérmica cambiando la
 55 capacidad del estratum corneum para retener la humedad, suavizar la piel, mejorar la permeabilidad de la piel, actuar como ayudantes en la penetración o abridores del folículo veloso o cambiando temporalmente el estado de la piel tal como la capa frontera.

Las composiciones y medicamentos de acuerdo con la invención pueden incluir opcionalmente uno o varios potenciadores de la penetración. Ventajosamente, la presencia de un potenciador de la penetración permite un ajuste fino de los niveles en suero y otros parámetros farmacocinéticos. Los experimentados en la técnica sabrán cómo seleccionar un potenciador de penetración adecuado, y los correspondientes contenidos adecuados en la composición/medicamento. Tal potenciador de penetración dentro del contexto de la presente invención puede ser, por ejemplo, un derivado funcional de un ácido graso, el cual incluye modificaciones isostéricas de los ácidos grasos y derivados no ácidos del grupo funcional carboxílico de un ácido graso o modificaciones isostéricas del mismo. En una realización, el derivado funcional de un ácido graso es un ácido alcanoico insaturado en el cual el grupo -COOH es sustituido con un derivado funcional del mismo, tal como alcoholes, polioles, amidas y derivados sustituidos del mismo. El término "ácido graso" significa un ácido graso que tiene cuatro (4) a veinticuatro (24) átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de potenciadores de la penetración incluyen ácidos grasos C8-C22 tales como ácido isoesteárico, ácido octanóico y ácido oleico; alcoholes grasos C8-C22 tales como alcohol oleílico y alcohol laurílico; ésteres de alquilo inferior de ácidos grasos C8-C22 tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo y laurato de metilo; ésteres dialquilo (inferior) de diácidos C6-C8 tales como adipato de diisopropilo; monoglicéridos de ácidos grasos C8-C22 tales como laurato de glicerilo; tetrahidrofurfuril alcohol polietilén glicol éter; polietilén glicol; propilén glicol; éteres de glicol, incluyendo dietilén glicol monoetil éter; dietilén glicol monometil éter; ésteres de alquil arilo de óxido de polietileno; éteres de monometilo de óxido de polietileno; éteres de dimetilo de óxido de polietileno; dimetil sulfóxido; glicerol; acetato de etilo; éster acetoacético; pirrolidonas y N-alquil pirrolidona; terpenos; hidroxiácidos; urea; aceites esenciales; y mezclas de los mismos. Ejemplos específicos incluyen propilén glicol, ácido oleico, glicerina, ácido láctico, ácido léucico, ácido etil glicólico. Todos estos potenciadores de la penetración pueden ser utilizados bien sea solos o en combinación, por ejemplo, en combinaciones con dos o tres (o más) diferentes potenciadores de la penetración.

Otros componentes opcionales

En algunas realizaciones, la composición o medicamento de la invención puede comprender opcionalmente uno o más de otros aditivos farmacéuticos usuales, incluyendo sales, emolientes, estabilizadores, antimicrobianos, fragancias, y/o propelentes. Tal composición o medicamento puede incluir también opcionalmente al menos un ingrediente activo adicional, por ejemplo, otra hormona.

Agua

En algunas realizaciones la composición o medicamento puede comprender agua. En un aspecto, la composición o medicamento comprende agua, en una cantidad suficiente (q.s.) para alcanzar 100%.

En una realización, la composición o medicamento comprende aproximadamente:

- 0.025 – 0.035 % de estradiol,
- 0.1 – 1.5 % de un agente gelificante,
- 30 – 50 % de un alcohol C2-C6,
- q.s. agua.

En otra realización, la composición o medicamento comprende aproximadamente:

- 0.03 % de estradiol,
- 0.5 – 1 % de un polímero de ácido poliacrílico (por ejemplo 0.5% de Carbopol 980®, el cual puede ser neutralizado con 0.5% de trietanolamina; como ejemplo adicional, 1% de Carbopol 934P® neutralizado con 1% de trietanolamina)
- 40 % de etanol absoluto,
- q.s. agua.

En un aspecto, la composición o medicamento comprende aproximadamente:

- 0.03 % de estradiol,
- 40 % de etanol absoluto,

y tiene una viscosidad Brookfield a 20°C de entre aproximadamente 30 – 120, incluyendo aproximadamente 35 – 110, aproximadamente 35 - 100, aproximadamente 35 - 90, aproximadamente 35 - 80, aproximadamente 40 - 70, o aproximadamente 50 - 60 Pa.s., tal como una viscosidad Brookfield a 20°C de entre 30-120, 35-110, 35-100, 35-90, 35-80, 40-70, o 50-60 Pa.s.

En un aspecto, la composición o medicamento tiene una viscosidad Brookfield a 20°C de entre aproximadamente 30 - 70, incluyendo aproximadamente 31 - 69, aproximadamente 32 - 68, aproximadamente 33 - 67, aproximadamente 34 - 66, o aproximadamente 35 - 65 Pa.s., incluyendo una viscosidad Brookfield a 20°C de entre 30-70, 31-69, 32-68, 33-67, 34-66, o 35 - 65 Pa.s.

- 5 En otro aspecto, la composición o medicamento tiene una viscosidad Brookfield a 20°C de entre aproximadamente 40 - 120, incluyendo aproximadamente 42 - 116, aproximadamente 44 - 112, aproximadamente 46 - 108, aproximadamente 48 - 104, aproximadamente 50 - 100 Pa.s., tal como 40 - 120, 42 - 116, 44 - 112, 46 - 108, 48 - 104, o 50 100 Pa.s.

- 10 Dicha viscosidad Brookfield a 20°C puede ser medida como sigue: una muestra de la composición es equilibrada a 20°C, por ejemplo en un baño de agua. La viscosidad se mide utilizando una aguja TC en un viscosímetro RVT BROOKFIELD a 5 rpm.

Método de manufactura

La composición o medicamentos descritos aquí pueden ser obtenidos por métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo para hacer una realización específica se describe a continuación:

- 15 Se disuelve estradiol, por ejemplo, mezclando o agitando, en un alcohol, tal como un alcohol C2-C6. Se agrega agua, de nuevo con mezcla o agitación. Se agrega entonces el agente gelificante, de nuevo con agitación o mezcla. El neutralizador (por ejemplo una base) se agrega entonces bajo agitación. La composición puede ser empacada en un empaque adecuado, tal como se describe a continuación.

Empaque/Dispensación

- 20 De acuerdo con otra realización, la composición o medicamento puede ser provista en un paquete de dosis, paquete de dosis unitaria o paquete de dosis múltiple. Ventajosamente, tal empaquetamiento hace que la aplicación y dosificación sea más fácil para un paciente. De acuerdo con lo anterior, estas formas de empaque pueden reflejar la agenda de aplicación. El cumplimiento del paciente puede ser mejorado enormemente proveyendo la composición o medicamento como paquetes de dosis unitarias individuales, correspondiendo cada paquete a una etapa de administración. Por ejemplo, dicho paquete de dosis unitaria puede ser un saquito, el cual puede ser abierto en un lado o en una esquina. Una persona experimentada en la técnica sabrá como proveer tales saquitos. Por ejemplo, el saquito puede ser de un material monocapa o de capa múltiple, por ejemplo un material de hoja múltiple. El saquito puede en sí mismo contener una capa interna. Dicho saquito puede ser ventajosamente en la forma de un paquete en barra, con sellamiento en ambos extremos del saquito y un sello longitudinal paralelo al eje principal del saquito.
- 25 Por ejemplo, los materiales utilizados en el material de hoja múltiple pueden incluir PET y/o aluminio y/o al menos una poliolefina tal como polietileno (PE), y combinaciones de los mismos. Puede ser una hoja múltiple de PET/aluminio/PE con polietileno (PE) en la capa interna. También se abarcan otros paquetes de dosis, incluyendo otros diseños de paquetes de dosis unitarias y paquetes de dosis múltiples.
- 30

- 35 De acuerdo con otra realización, se provee un dispensador, por ejemplo una botella o similar, opcionalmente con una bomba o válvula de mano calibrada, que contiene dicha composición o medicamento. Tales dispensadores permiten un cumplimiento mejorado por parte del paciente, de forma que el dispensador puede ser diseñado de forma que provea con precisión la dosis deseada de acuerdo con la invención. Por ejemplo, el dispensador puede ser un sistema sin aire con una bomba calibrada y una botella plástica que contiene una bolsa de lámina múltiple. La bomba/válvula es ventajosa en que evita la presencia de gas dentro del contenedor. La bolsa puede comprender una
- 40 capa de plástico (por ejemplo una poliolefina tal como PE) coextruido con otra capa hecha de PET/aluminio/PE sellada. También se abarcan otros dispensadores, incluyendo otros dispensadores con dosis medida.

- 45 De acuerdo con otro aspecto, dicho paquete puede ser un tubo, provisto como un kit de partes con medios para medir con precisión la cantidad de medicamento o composición. Por ejemplo, el tubo (por ejemplo para dispensar un gel) puede ser provisto con una regla o contenedor de medida, que permite al paciente medir la cantidad requerida (por ejemplo volumen) de composición o gel que se va a administrar.

De acuerdo con una realización, dichos paquetes o dispensadores pueden ser acompañados de una nota/folleto que da instrucciones para el uso del mismo.

También se abarcan otros dispositivos de empaque y dispensación.

Terapias de combinación

- 50 La presente invención también puede ser utilizada en "terapia de combinación" con otro agente farmacéuticamente activo, tal como otra hormona o esteroide, por ejemplo progesterona o un progestágeno. Los progestágenos son hormonas que producen generalmente efectos similares a la progesterona, la cual es el único progestágeno natural. Dicho progestágeno puede ser una progestina. Una progestina es un progestágeno sintético. Las progestinas

5 incluyen progestágeno C19 y C21. Ejemplos de los mismos incluyen noretindrona, noretindrona acetato, ciproterona, ciproterona acetato, didrogesterona, medroxiprogesterona, medroxiprogesterona acetato, clormadinona acetato, megestrol, megestrol acetato, promegestona, norelgestromin etinodiol diacetato, drospiperona, noretristerona, (levo) norgestrel, linestrenol, desogestrel, norgestimato, gestodene dimetisterona, 17 alfa-hidroxiprogesterona caproato, linoestrenol, noretinodrel, norgestrel, nortindrona acetato, y tibolona.

La persona experimentada sabrá cómo administrar tal progestágeno (ruta de administración, dosificación, etc.). Dicho progestágeno puede ser provisto separadamente (por ejemplo a través de la ruta oral) o como un ingrediente adicional de la composición tópica.

10 Algunas ventajas de la invención serán evidentes mediante los siguientes ejemplos, los cuales se dan más abajo como meras ilustraciones, y no son limitantes.

La persona experimentada apreciará que la presente invención puede incorporar cualquier número de características específicas descritas anteriormente.

15 Otras realizaciones de la presente invención no presentadas aquí, pero que son obvias para los experimentados en la técnica, están dentro del alcance y el espíritu de la presente invención. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique otra cosa, técnicas convencionales de farmacología y farmacéutica, las cuales están dentro de la experiencia de la técnica.

EJEMPLOS

Estudio de eficacia comparando dosis tópicas de estradiol 0.27 mg y 0.375 mg/día con placebo en el tratamiento de síntomas asociados con la menopausia

20 Metodología

El estudio fue una comparación en grupo paralelo multicentrado, doble ciego, controlado con placebo. Se enroló un total de 351 sujetos en 78 lugares en los Estados Unidos. Los sujetos fueron mujeres de 45 a 65 años de edad, menopáusicas de manera natural o quirúrgica, y tenían un mínimo de 7 a 8 oleadas de calor severas/día o un promedio de ≥ 50 oleadas de calor moderadas y/o severas por semana, como se verificó durante la fase pretratamiento de 2 semanas, antes de la aleatorización.

25

Se utilizó una fase pretratamiento de 2 semanas, libre de medicación, para determinar los síntomas vasomotores del sujeto. Las determinaciones de eficacia incluyeron el número e intensidad de oleadas de calor por día, y la severidad de los síntomas de atrofia vulvar y vaginal. Este estudio utiliza un gel tópico que tiene la siguiente formulación (p/p):

- 0.03 % de estradiol,

30 - 1 % de Carbopol® 934P, neutralizado con 1% de trietanolamina,

- 40 % de etanol absoluto,

- q.s. agua.

Este típicamente tiene una viscosidad Brookfield a 20°C de entre 30 – 120 Pa.s.

Los sujetos fueron aleatorizados para recibir diariamente:

35 - 0.9 g de gel, correspondientes a una dosis de 0.27 mg de estradiol,

- 1.25 g de gel, correspondientes a una dosis de 0.375 mg de estradiol o,

- gel de placebo.

Los tres grupos de tratamiento comprendieron las siguientes dosificaciones:

40 - una dosis de 0.375 mg (1.25 g de gel @ 0.03%) aplicado en un brazo y 0.9 g de gel de placebo aplicado en el otro brazo una vez al día durante 12 semanas;

- una dosis de 0.27 mg (0.9 g de gel @ 0.03%) aplicado en un brazo y 1.25 g de gel placebo aplicado en el otro brazo una vez diariamente durante 12 semanas;

- 0.9 g de gel de placebo aplicado en un brazo y 1.25 g de gel de placebo aplicado en el otro brazo una vez al día durante 12 semanas.

La Fase de Tratamiento fue de 12 semanas. Se utilizó un periodo de pretratamiento de 2 semanas para evaluar inicialmente los síntomas vasomotores de cada sujeto.

Todos los datos fueron analizados utilizando la metodología de Casos Observados (OC).

Métodos estadísticos

- 5 Para todos los parámetros de eficacia continuos primarios y secundarios, se proveen tablas estadísticas descriptivas y una ANCOVA de 2 vías con tratamiento y centro de factores fijos, y valor de línea base como covariante. La interacción del tratamiento y el centro fue investigada utilizando ANCOVA de 2 vías, con tratamiento, centro interacción de tratamiento por centro de factores fijos con valor de línea base como covariante. El control de la rata de error Tipo 1, un procedimiento de descenso utilizando contraste fue ejecutado para comparar cada grupo de tratamiento con el grupo de placebo. En primer lugar, el grupo con la dosis de 0.375 mg fue comparado contra el placebo al nivel de $\alpha = 0.05$ (de 2 lados). Si la hipótesis nula fue rechazada, el grupo con la dosis de 0.27 mg fue comparado con el placebo en el nivel de $\alpha = 0.05$ (2 lados). Se utilizaron gráficas para caracterizar la respuesta a la dosis. Si las suposiciones del modelo no se satisficieron, entonces se utilizó la prueba de van Elteren con centro como variable de estratificación en el procedimiento de descenso. Para datos categóricos se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar los grupos de tratamiento.

VARIABLES DE ESTUDIO

El estudio estableció las siguientes variables:

- Cambio medio en frecuencia de síntomas vasomotores moderados a severos a partir de la línea base a la Semana 4;
- 20 ▪ Cambio medio en frecuencia de síntomas vasomotores moderados a severos de la línea base a la Semana 12;
- Cambio medio en severidad de síntomas vasomotores moderados a severos de la línea base a la Semana 4;
- 25 ▪ Cambio medio en severidad de síntomas vasomotores moderados a severos de la línea base a la Semana 12;
- Cambio medio en frecuencia de oleadas de calor moderadas a severas en cada semana;
- Cambio medio en severidad de oleadas de calor moderadas a severas en cada semana;
- 30 ▪ Cambio medio de línea base a la Semana 12 en el síntoma moderado a severo de atrofia vulvar y vaginal que ha sido identificada por el sujeto como la más molesta para ella (dolor vaginal, sequedad, irritación/picazón, sangrado, disuria);

El valor de línea base fue definido como el promedio diario de oleadas de calor moderadas a severas durante las 2 semanas de Fase de Pretratamiento. El "promedio diario" se calculó a partir de "la media a través de los días reportados en cada semana o en las semanas de Fases de Pretratamiento. Si solo se reportaron oleadas de calor suaves en un día, el valor de oleadas de calor moderadas a severas para el sujeto en ese día fue cero. Si estuvieron disponibles menos de 10 días de datos para el periodo de la línea base, el promedio diario de línea base se consideró faltante.

La severidad de los síntomas vasomotores moderada a severa fue definida como $(2 \times \text{número de oleadas de calor moderadas} + 3 \times \text{número de oleadas de calor severas}) / \text{número total de oleadas de calor moderadas y severas}$.

40 Como sucede con la frecuencia, si estuvieron disponibles menos de 10 días de datos para el periodo de línea base, la severidad de la línea base fue considerada faltante.

Definición de las oleadas de calor (síntomas vasomotores)

En una base diaria, el sujeto registró el número de oleadas de calor y calificó la intensidad de cada una con base en una escala de cuatro puntos como sigue:

- 0 (ninguna)
- 45 1 (suave) Sensación de calor sin perspiración
- 2 (moderada) Sensación de calor con perspiración, pero el sujeto fue capaz de continuar con su actividad

3 (severa) Sensación de calor con sudoración, suficientemente severa para dar como resultado la interrupción de la actividad.

Definición de severidad de los síntomas de atrofia vulvar y vaginal

5 La severidad de los síntomas de atrofia vulvar y vaginal (dolor vaginal asociado con la actividad sexual, sequedad, irritación/picazón, sangrado asociado con la actividad sexual, o disuria) que fue identificada por el sujeto como moderada a severa y las más molestas fueron establecidas en la Semana 1, Semana 12 o Terminación Temprana, utilizando la siguiente escala de calificación:

0 Ninguna

1 Suave

10 2 Moderada

3 Severa

Concentraciones en plasma de estradiol y estrona no conjugada

15 Se tomó una muestra individual de sangre entera de 10 mL en la línea base, semanas 4, 8 y 12. Para eliminar la posibilidad de contaminación de la muestra, solamente fueron reportados los especímenes obtenidos del brazo no utilizado para la aplicación del estradiol. Las concentraciones en plasma de estradiol y estrona no conjugada fueron analizadas utilizando HPLC con detección MS/MS.

Ejemplo 1

Frecuencia y severidad de los síntomas vasomotores en las semanas 4 y 12

20 El análisis primario de los datos de los casos observados en cuanto a frecuencia y severidad de oleadas de calor moderadas a severas en las semanas 4 y 12 mostró una diferencia significativa estadísticamente entre la dosis de 0.375 mg y el placebo para todos los cuatro criterios. Por lo tanto, la dosis de 0.375 mg demostró ser eficaz versus el placebo (véase Tabla 1).

Tabla 1

Valores P - Oleadas de calor moderadas a severas en semana 4 y 12 - Análisis de casos observados				
Comparación	Frecuencia de oleadas de calor moderadas a severas		Severidad de oleadas de calor moderadas a severas	
	Semana 4	Semana 12	Semana 4	Semana 12
0.375 mg dosis vs placebo	<0.001	<0.001	0.036	0.002
0.27 mg dosis vs placebo	0.034	0.026	0.194	0.012

25 Estos dos conjuntos de datos muestran claramente que las dosis de la invención sorprendente e inesperadamente tratan de manera eficiente los síntomas relacionados con la menopausia, a saber la frecuencia y severidad de los síntomas vasomotores.

Ejemplo 2

Frecuencia de oleadas de calor moderadas a severas en cada semana

30 La Tabla 2 presenta los resúmenes de los resultados de los puntos finales de frecuencia de oleadas de calor moderadas a severas en cada semana. Los resultados fueron consistentes con los resultados de eficacia primaria.

El grupo con la dosis de 0.375 mg alcanzó un significado estadístico en la Semana 2 y permaneció significativo estadísticamente hasta la Semana 12.

El grupo con la dosis de 0.27 mg alcanzó significado estadístico en la Semana 4, luego de nuevo en la Semana 7 y permaneció estadísticamente significativo hasta la Semana 12 con la excepción anotada de la Semana 10.

Así, en contra de las enseñanzas de la técnica anterior, las dosis de la invención son eficientes en la disminución de la frecuencia de síntomas vasomotores en mujeres menopáusicas.

5

Tabla 2

Frecuencia de oleadas de calor moderadas a severas – Análisis de casos observados				
Semana	Tratamiento	n	Media (SD)	Valor P vs Placebo
Línea base	Dosis 0,375 mg	113	12.50 (14.10)	
	Dosis 0.27 mg	111	11.73 (4.33)	
	Placebo	111	11.85 (7.25)	
Semana 1 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	113	-1.93 (4.93)	0.639
	Dosis 0.27 mg	111	-1.05 (3.70)	0.522
	Placebo	110	-1,54 (5.99)	
Semana 2 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	113	-4.36 (9.03)	0.027
	Dosis 0.27 mg	108	-2.97 (3.77)	0.554
	Placebo	111	-3.02 (7.44)	
Semana 3 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	111	-5.73 (11.64)	<0.001
	Dosis 0.27 mg	108	-4.08 (4.18)	0.098
	Placebo	109	-3.36 (7.60)	
Semana 4 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	108	-6.91 (13.03)	<0.001
	Dosis 0.27 mg	105	-4.63 (4.69)	0.034
	Placebo	108	-3.47 (8.02)	
Semana 5 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	106	-7.56 (14.10)	<0.001
	Dosis 0.27 mg	102	-5.20 (4.63)	0.118
	Placebo	106	-4.29 (7.63)	
Semana 6 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	105	-7.83 (14.83)	<0.001
	Dosis 0.27 mg	100	-5.62 (4.71)	0.113
	Placebo	98	-4.81 (8.26)	

(continuación)

Frecuencia de oleadas de calor moderadas a severas – Análisis de casos observados				
Semana	Tratamiento	n	Media (SD)	Valor P vs Placebo
Semana 7 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	104	-8.05 (14.97)	<0.001
	Dosis 0.27 mg	100	-6.02 (4.61)	0.026
	Placebo	96	-4.43 (8.77)	
Semana 8 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	103	-8.49 (14.96)	<0.001
	Dosis 0.27 mg	99	-6.02 (4.73)	0.032
	Placebo	92	-4.62 (9.42)	
Semana 9 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	100	-8.69 (15.22)	<0.001
	Dosis 0.27 mg	99	-6.24 (4.86)	0.041
	Placebo	93	-4.71 (8.96)	
Semana 10 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	99	-8.47 (15.30)	<0.001
	Dosis 0.27 mg	96	-6.29 (4.98)	0.074
	Placebo	92	-5.13 (8.46)	
Semana 11 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	99	-8.81 (15.29)	<0.001
	Dosis 0.27 mg	96	-6.29 (4.81)	0.033
	Placebo	91	-4.85 (8.47)	
Semana 12 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	99	-8.76 (15.28)	<0.001
	Dosis 0.27 mg	93	-6.19 (5.17)	0.026
	Placebo	88	-4.91 (8.87)	
Nota: Valor P de un análisis de covarianza con tratamiento, centro y línea base como se indica en el modelo.				

Ejemplo 3

Severidad de oleadas de calor moderadas a severas en cada semana

- 5 La Tabla 3 presenta resúmenes de los resultados de los puntos finales de la severidad de oleadas de calor moderadas a severas en cada semana. Los resultados fueron consistentes con los resultados de eficacia primarios.
- El grupo con la dosis de 0.375 mg alcanzó significado estadístico en la Semana 4 y permaneció significativo estadísticamente hasta la Semana 12.
- 10 El grupo con la dosis de 0,27 mg alcanzó significado estadístico en la Semana 8 y permaneció estadísticamente significativo hasta la Semana 12.
- Así, en contra de las enseñanzas de la técnica anterior, las dosis de la invención son eficientes y disminuyen la severidad de los síntomas vasomotores en mujeres menopáusicas.

Tabla 3

Severidad de oleadas de calor moderadas a severas – Análisis de casos observados				
Semana	Tratamiento	n	Media (SD)	Valor P vs Placebo
Línea base	Dosis 0,375 mg	113	2.52 (0.23)	
	Dosis 0.27 mg	111	2.52 (0.21)	
	Placebo	111	2.52 (0.21)	
Semana 1 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	113	0.00 (0.15)	0.975
	Dosis 0.27 mg	111	-0.02 (0.16)	0.350
	Placebo	110	0.00 (0.12)	
Semana 2 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	113	-0.10 (0.28)	0.260
	Dosis 0.27 mg	108	-0.10 (0.34)	0.347
	Placebo	111	-0.06 (0.30)	
Semana 3 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	111	-0.19 (0.58)	0.100
	Dosis 0.27 mg	108	-0.21 (0.54)	0.072
	Placebo	109	-0.09 (0.46)	
Semana 4 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	108	-0.31 (0.67)	0.036
	Dosis 0.27 mg	105	-0.26 (0.59)	0.194
	Placebo	108	-0.15 (0.59)	
Semana 5 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	106	-0.35 (0.76)	0.039
	Dosis 0.27 mg	102	-0.29 (0.69)	0.154
	Placebo	106	-0.16 (0.54)	
Semana 6 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	105	-0.49 (0.90)	0.034
	Dosis 0.27 mg	100	-0.36 (0.82)	0.291
	Placebo	98	-0.24 (0.67)	
Semana 7 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	104	-0.67 (1.06)	<0.001
	Dosis 0.27 mg	100	-0.40 (0.83)	0.168
	Placebo	96	-0.20 (0.63)	
Semana 8 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	103	-0.59 (0.99)	0.001
	Dosis 0.27 mg	99	-0.46 (0.87)	0.019
	Placebo	92	-0.18 (0.60)	

(continuación)

Severidad de oleadas de calor moderadas a severas – Análisis de casos observados				
Semana	Tratamiento	n	Media (SD)	Valor P vs Placebo
Semana 9 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	100	-0.77 (1.08)	<0.001
	Dosis 0.27 mg	99	-0.60 (1.03)	0.010
	Placebo	93	-0.23 (0.62)	
Semana 10 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	99	-0.76 (1.06)	0.005
	Dosis 0.27 mg	96	-0.58 (0.98)	0.039
	Placebo	92	-0.30 (0.71)	
Semana 11 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	99	-0.89 (1.14)	0.003
	Dosis 0.27 mg	96	-0.66 (1.06)	0.045
	Placebo	91	-0.31 (0.74)	
Semana 12 – Cambio desde línea base	Dosis 0,375 mg	99	-0.90 (1.15)	0.002
	Dosis 0.27 mg	93	-0.70 (1.08)	0.012
	Placebo	88	-0.34 (0.80)	
Nota: Valor P de un análisis de covarianza con tratamiento, centro y línea base como se indica en el modelo.				

Ejemplo 4

Atrofia vulvar y vaginal

- 5 La Tabla 4 presenta un resumen de síntomas moderados a severos de atrofia vulvar y vaginal en la línea base y en el punto final. Los grupos con dosis de 0.375 mg y dosis de 0.27 mg alcanzaron significado estadístico en el punto final para el análisis de casos observados ($p=0.012$) y $p=0.016$, respectivamente). Estos resultados muestran que inesperadamente, las dosis de la invención son eficientes en el tratamiento de síntomas relacionados con la menopausia, a saber atrofia vulvar y/o vaginal.

10

Tabla 4

Síntomas moderados a severos de atrofia vulvar y vaginal – Análisis de casos observados					
Calificación por semana	Dosis de 0,375 mg (N=114)	Dosis de 0,27 mg (N=115)	Placebo (N=113)	Tratamiento por comparación	Valor P vs Placebo
Línea base	Moderado	26 (22.8%)	21 (18.3%)	28 (24.8%)	
	Severo	18 (15.8%)	16 (13.9%)	22 (19.5%)	
Punto final	Ninguno	10 (8.8%)	6 (5.2%)	9 (8.0%)	Dosis de 0.375 mg 0.012

(continuación)

Síntomas moderados a severos de atrofia vulvar y vaginal – Análisis de casos observados						
Calificación por semana		Dosis de 0,375 mg (N=114)	Dosis de 0,27 mg (N=115)	Placebo (N=113)	Tratamiento por comparación	Valor P vs Placebo
Punto final	Suave	17 (14.9%)	15 (13.0%)	5 (4.4%)	Dosis de 0,27 mg	0.016
	Moderado	9 (7.9%)	10 (8.7%)	21 (18.6%)		
	Severo	6 (5.3%)	5 (4.3%)	10 (8.8%)		
Nota: Valor P de las pruebas exactas de Fisher con el ajuste aplicado de Bonferroni-Holm.						

Ejemplo 5

Concentraciones en plasma de estradiol (E2) y estrona no conjugada (E1)

- 5 Los valores medios geométricos de concentraciones en plasma de E2 (estradiol), E1 (estrona no conjugada) y la relación E2/E1 para ambas dosis se resumen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Concentraciones medias geométricas de E2 y E1 y la relación E2/E1								
	Dosis de estradiol de 0.375 mg				Dosis de estradiol de 0.270 mg			
	N	E2 (pg/mL)	E1 (pg/mL)	E2/E1	N	E2 (pg/mL)	E1 (pg/mL)	E2/E1
Línea base	98	3.7	17.7	0.2	95	4.2	20.7	0.2
Semana 4	34	18.3	39.6	0.5	39	14.2	35.5	0.4
Semana 8	46	15.8	37.2	0.4	44	15.6	34.0	0.5
Semana 12	36	21.4	44.9	0.5	36	14.0	37.8	0.4

- 10 Después del periodo de tratamiento de 12 semanas, las concentraciones en plasma de E2 para la dosis de 0.375 mg variaron de 16 a 21 pg/mL.

Los datos anteriores indican lo siguiente:

- 15 Con respecto a la frecuencia de oleadas de calor moderadas a severas, el significado estadístico fue alcanzado en la Semana 2 para la dosis de 0.375 mg y en la Semana 4 para la dosis de 0.27 mg. Un efecto significativo estadísticamente relativo a la severidad de las oleadas de calor moderadas a severas se notó en las Semanas 4 y 8 para las dos dosis respectivamente. Tanto la dosis de 0.375 mg como la dosis de 0.27 mg tuvieron mejora estadísticamente significativa en los síntomas moderados a severos de atrofia vulvar y vaginal. Así, en contra de las enseñanzas de la técnica anterior, las dosis (bajas) de la invención alivian los síntomas relacionados con la menopausia.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende estradiol, para uso en un método para aliviar al menos un síntoma asociado con la menopausia en un paciente femenino administrando tópicamente a dicho paciente una dosis de estradiol de aproximadamente 0.25 – 0.42 mg/día.
- 5 2. Uso de estradiol en la manufactura de un medicamento para administrar tópicamente 0.25 – 0.42 mg/día, preferiblemente 0.35 – 0.40 mg/día, más preferiblemente de forma aproximada 0.375 mg/ día de estradiol, en donde dicho medicamento es para aliviar al menos un síntoma asociado con la menopausia.
3. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho síntoma asociado con la menopausia se selecciona del grupo consistente de: síntomas vasomotores, incluyendo oleadas de calor, atrofia vulvar, atrofia vaginal y combinaciones de los mismos.
- 10 4. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la administración de dicho medicamento lleva a al menos un efecto seleccionado del grupo consistente de: un descenso en la severidad de síntomas vasomotores, un descenso en la frecuencia de síntomas vasomotores, un descenso en la severidad de la atrofia vulvar, un descenso en la severidad de la atrofia vaginal, y combinaciones de los mismos.
- 15 5. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, 3 o 4 o uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde la composición es una composición de gel hidroalcohólico adecuado para administración tópica que comprende (i) aproximadamente 0.025 – 0.035 % (p/p) de estradiol, (ii) aproximadamente 0.1 – 1.5 % (p/p) de agente gelificante, (iii) aproximadamente 30 – 50 % (p/p) de alcohol C2-C6, y (iv) agua.
- 20 6. La composición para uso o uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el agente gelificante comprende al menos un ácido poliacrílico.
7. La composición para uso o uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente gelificante comprende al menos un carbómero.
- 25 8. La composición para uso o uso de acuerdo con la reivindicación 7 en donde el agente gelificante comprende al menos uno seleccionado del grupo consistente de Carbopol® 980, Carbopol® 934P, Carbopol® 1342, Carbopol®1382, y mezclas de los mismos.
9. La composición para uso o uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la composición comprende (i) aproximadamente 0.03 % (p/p) de estradiol, (ii) aproximadamente 0.5 – 1 % (p/p) de polímero de ácido poliacrílico, (iii) aproximadamente 40% de etanol absoluto y (iv) agua.
- 30 10. Composición para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 3 o 4, o uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde la composición es una composición de gel hidroalcohólico adecuada para administración tópica que comprende (i) aproximadamente 0.03 % (p/p) de estradiol; y (ii) aproximadamente 40 % de etanol absoluto, en donde dicha composición tiene una viscosidad Brookfield a 20°C de entre 30 – 120 Pa.s.
- 35 11. La composición para uso o uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha viscosidad Brookfield es 35 – 100 Pa.s.
12. La composición para uso o uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha viscosidad Brookfield es 50 – 60 Pa.s.
13. La composición para uso o uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en la forma de una dosis unitaria que comprende aproximadamente 0.25 – 0.42 mg de estradiol.
- 40 14. La composición para uso o uso de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende aproximadamente 0.35 – 0.40 mg de estradiol.
15. La composición para uso o uso de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende aproximadamente 0.375 mg de estradiol.