

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 854**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2009 E 09800075 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2303281**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas transdérmicas que comprenden danazol**

30 Prioridad:

24.07.2008 US 129861 P
24.07.2008 EP 08305421

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.04.2015

73 Titular/es:

BESINS HEALTHCARE LUXEMBOURG SARL
(100.0%)
67, Boulevard Grande-Duchesse Charlotte
1331 Luxembourg

72 Inventor/es:

MASINI-ETEVÉ, VALÉRIE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 533 854 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

Composiciones farmacéuticas transdérmicas que comprenden danazol

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas transdérmicas que contienen danazol, tales como geles, y con métodos para elaborar y utilizar las mismas.

Antecedentes

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen danazol, tal como geles, y con métodos para elaborar y utilizar las mismas.

10 El compuesto danazol o (17 α)-Pregna-2,4-dien-20-ino[2,3-d]isoxazol-17 β -ol, es un derivado de la etisterona esteroide sintética, una testosterona modificada. Se clasifica como una antigonadotropina, en razón a que reduce los niveles de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante de folículos (FSH) de hormonas de la pituitaria.

15 Danazol se ha comercializado, por ejemplo bajo los nombres comerciales Danatrol® y Danocrine®, para administración oral. La indicación inicial de este fármaco era para uso en el tratamiento de endometriosis. Después, se demostró que el danazol también se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades de mama, que incluyen dolor de mama y ginecomastia, y para el tratamiento de trastornos de la piel. Sin embargo, se ha observado un bajo nivel de cumplimiento de pacientes con dichos tratamientos orales con danazol (Wong A.Y., Tang L., Fertil Steril 2004; 81(6), 1522-7). De hecho, en la dosificación oral normalmente prescrita (100 mg a 400 mg por día), se produce una tasa alta de deserción, más probablemente debido a los efectos colaterales adversos, particularmente efectos colaterales androgénicos, tal como crecimiento de vello facial, acné, ganancia de peso, caspa y engrosamiento de la voz. La administración sistémica de danazol puede aumentar el riesgo de niveles de colesterol no saludables. Las mujeres embarazadas o aquellas que están tratando de quedar embarazadas no deben tomar este fármaco en razón a que puede provocar defectos de nacimiento. Se han reportado unos pocos casos de coágulos sanguíneos y apoplejías, así como también casos raros de daño hepático.

25 De hecho el danazol se metaboliza significativamente luego del primer pasaje en el hígado. Más aún, sus metabolitos no son activos, por lo que se metaboliza una cantidad significativa de danazol administrado oralmente en productos inactivos antes de lograr su objetivo final.

30 El documento WO2004/060322 de FemmePharma se relaciona con formulaciones para administración tópica o local de fármacos directamente a la mama o pecho, para tratamientos de enfermedades y trastornos de mama. Este documento describe una formulación de fármaco que comprende danazol en una formulación que contiene 95 a 100% de propilenglicol, que se considera de manera general una cantidad irritante y/o sensibilizante de propilenglicol.

Por lo tanto, subsiste la necesidad de composiciones farmacéuticas no adecuadas para administración oral de danazol.

Resumen

35 La presente invención se relaciona de manera general con una composición farmacéutica para administración tópica a la superficie de la piel en donde dicha composición comprende:

(i) una cantidad terapéuticamente efectiva de danazol,

(ii) por lo menos un monoalcohol,

(iii) una cantidad no irritante y/o no sensibilizante de por lo menos un mejorador de penetración,

40 (iv) por lo menos un agente gelificante,

(v) opcionalmente, por lo menos un humectante,

(vi) un vehículo acuoso.

Dicho monoalcohol es etanol en composiciones de acuerdo con la invención.

Dicho mejorador de penetración se selecciona del grupo que consiste de miristato de isopropilo y propilenglicol en composiciones de acuerdo con la invención.

Dicho agente gelificante se selecciona del grupo que consiste de ácidos poliacrílicos, celulósicos, y mezclas de los mismos en composiciones de acuerdo con la invención.

- 5 Dicho humectante puede proporcionar glicerina en composiciones de acuerdo con la invención.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para administración tópica a la superficie de la piel en donde dicha composición comprende:

(i) 0,05 a 2,5 % (p/p) de danazol,

(ii) 30 a 70 % (p/p) de etanol,

- 10 (iii) 0,01 a 4 % (p/p) de por lo menos un mejorador de penetración seleccionado de miristato de isopropilo o propilenglicol,

(iv) 0,01 a 1,5 % (p/p) de por lo menos un agente gelificante seleccionado de ácidos poliacrílicos, celulósicos, o mezclas de los mismos,

(v) 0 a 5 % (p/p) de por lo menos un humectante, por ejemplo, glicerina,

- 15 (vi) 100 % (p/p) c.s. de agua como vehículo acuoso.

La invención también proporciona una composición farmacéutica como se describió anteriormente y en este documento para uso en tratar un paciente que sufre de un trastorno de mama seleccionado de enfermedades benignas de mama, ginecomastia, cáncer de mama, mastalgia y afecciones que involucran tejido denso de mama.

- 20 La invención también proporciona una composición farmacéutica como se describió anteriormente y en este documento para uso en el tratamiento de un paciente que sufre de un trastorno de piel seleccionado de prurito, eritema, urticaria, y dermatitis.

- 25 La invención también proporciona el uso de danazol en la preparación de una composición farmacéutica como se describió anteriormente y en este documento, en donde dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un paciente que sufre de un trastorno de mama seleccionado de enfermedades benignas de mama, ginecomastia, cáncer de mama, mastalgia y afecciones que involucran tejido denso de mama.

La invención también proporciona el uso de danazol en la preparación de una composición farmacéutica como se describió anteriormente y en este documento, en donde dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un paciente que sufre de un trastorno de piel seleccionado de prurito, eritema, urticaria, y dermatitis.

- 30 La invención también proporciona un paquete de dosis, paquete de dosis unitario o paquete de dosis múltiple que contiene una composición farmacéutica como se describió anteriormente y en este documento.

La invención también proporciona un dispensador, opcionalmente con bomba manual, que contiene una composición farmacéutica como se describió anteriormente y en este documento.

La invención también proporciona un dispositivo que comprende:

(A) un depósito que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, y

- 35 (B) un aplicador tópico.

La presente invención también se relaciona de manera general con un proceso para preparar una composición farmacéutica como se describió anteriormente y en este documento que comprende las etapas de preparar una mezcla que comprende:

(i) por lo menos un monoalcohol,

- 40 (ii) danazol,

(iii) un vehículo acuoso,

(iv) una cantidad no irritante y/o no sensibilizante de por lo menos un mejorador de penetración,

(v) por lo menos un agente gelificante,

(vi) opcionalmente, por lo menos un humectante.

5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, que comprende las etapas de:

(i) disolver el danazol en etanol,

(ii) mezclar con agua,

10 (iii) agregar por lo menos un mejorador de penetración seleccionado de miristato de isopropilo o propilenglicol, y por lo menos un agente gelificante, opcionalmente, por lo menos, un humectante,

(iv) y mezclar adicionalmente.

15 La invención proporciona una composición farmacéutica, como se describió anteriormente y en este documento, para uso en un método para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de danazol a un paciente con necesidad de la misma, que comprende administrar tópicamente a la superficie de la piel de dicho paciente dicha composición farmacéutica.

La invención proporciona una composición farmacéutica como se describió anteriormente y en este documento para uso en el tratamiento de un paciente que sufre de un trastorno de mama que comprende administrar tópicamente a la superficie de la piel de un paciente con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición farmacéutica.

20 La invención también proporciona una composición farmacéutica como se describió anteriormente y en este documento para uso en el tratamiento de un paciente que sufre de un trastorno de piel que comprende administrar tópicamente a la superficie de la piel de un paciente con necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición farmacéutica.

Descripción detallada

25 Para los propósitos de esta descripción y a menos que se especifique de otra forma, "un" o "uno" significa "uno o más".

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden danazol. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para suministro transdérmico o transcutáneo.

30 Formular fármacos para suministro percutáneo es una técnica difícil e impredecible. En particular, la formulación de hormonas, esteroides, y compuestos similares a esteroides para suministro percutáneo ha demostrado ser delicado ya que cada ingrediente activo se tiende a comportar de forma diferente en términos por ejemplo de flujo transdérmico.

35 De forma sorprendente e inesperada se encuentra que las composiciones descritas aquí proporcionan buenos resultados en experimentos *in vitro* que miden el flujo transdérmico de danazol en células Franz, como se ilustra en el Ejemplo 4. Como se describe en mayor detalle adelante, se llevan a cabo predicciones *in silico* para el flujo transdérmico de danazol. Debido a la relación estructural cercana de danazol con testosterona, se comparan estas predicciones con predicciones equivalentes hechas para testosterona. (La testosterona también es un compuesto de buena referencia en razón a que se presenta una serie de geles de testosterona farmacéuticos comercialmente exitosos para aplicación transdérmica). Los resultados de este análisis predicen que la tasa de permeación (flujo) 40 para danazol podría ser casi 10 veces menor que aquella para la testosterona. En vista de la tasa baja de permeación de danazol predicha, es sorprendente e inesperado que las composiciones descritas aquí alcancen flujo satisfactorio, que incluye flujo que es comparable con aquel observado con testosterona.

En una realización de la invención la composición farmacéutica comprende:

(i) 0,05 a 2,5% (p/p) de danazol,

(ii) 30 a 70% (p/p) de un monoalcohol, en donde el monoalcohol es etanol,

(iii) 0,01 a 4 % (p/p) de por lo menos un mejorador de penetración seleccionado de alcohol isopropílico o propilenglicol,

5 (iv) 0,01 a 1,5 % (p/p) de por lo menos un agente gelificante seleccionado de ácidos poliacrílicos, celulósicos, o mezclas de los mismos,

(v) 0 a 5 % (p/p) de por lo menos un humectante, por ejemplo, glicerina,

(vi) 100 % (p/p) c.s. de agua como vehículo acuoso.

10 En algunas realizaciones, las composiciones de acuerdo con la invención no requieren ningún adhesivo, matriz o membrana para administración, en contraste a los parches o sistemas oclusivos. Dichas realizaciones ofrecen claras ventajas sobre las composiciones conocidas que requieren un adhesivo, tal como evitar el uso de ingredientes potencialmente irritantes.

15 Las composiciones de la invención ofrecen ventajas adicionales, que incluyen no ser irritantes para la piel y que resulte en efectos colaterales limitados. Las composiciones de la invención permiten un suministro local, no sistémico de danazol y resultan en un efecto local del fármaco que evita efectos colaterales sistémicos, tal como irritación gastrointestinal o efectos atribuibles a actividad androgénica, tal como acné, piel o cabellos grasos, hirsutismo, ganancia de peso, engrosamiento de la voz, y alopecia androgénica.

Como un resultado de estas y otras ventajas, las composiciones facilitan el cumplimiento del paciente.

Composiciones

Como se indicó anteriormente, en una realización de la invención la composición farmacéutica comprende:

20 (i) 0,05 a 2,5% (p/p) de danazol,

(ii) 30 a 70% (p/p) de un monoalcohol, en donde el monoalcohol es etanol,

(iii) 0,01 a 4 % (p/p) de por lo menos un mejorador de penetración seleccionado de alcohol isopropílico o propilenglicol,

25 (iv) 0,01 a 1,5 % (p/p) de por lo menos un agente gelificante seleccionado de ácidos poliacrílicos, celulósicos, o mezclas de los mismos,

(v) 0 a 5 % (p/p) de por lo menos un humectante, por ejemplo, glicerina,

(vi) 100 % (p/p) c.s. de agua como vehículo acuoso.

30 En algunas realizaciones, la composición comprende los componentes especificados. En algunas realizaciones, la composición consiste de los componentes especificados. En otras realizaciones, la composición consiste esencialmente de los componentes especificados. Como se utiliza aquí, "consiste esencialmente de" los componentes especificados significa que la composición incluye por lo menos los componentes especificados, y también puede incluir otros componentes que no afectan significativamente las características novedosas y básicas de la invención.

35 Como se indicó anteriormente, las composiciones de la invención son adecuadas para administración transdérmica. Por ejemplo, las composiciones se pueden aplicar directamente a la superficie de la piel, para aplicación transdérmica/transcutánea no oclusiva directa. Como se utiliza aquí, los términos "directa"/"directamente" y "no oclusivo" reflejan que las composiciones de la invención no requieren una matriz o membrana para efectuar la administración, y, sin embargo, no se requiere que sean suministradas por medio de un sistema de parche, yeso, cinta, o similares. Sin embargo, las composiciones de la invención se pueden suministrar por medio de un sistema
40 de parche, yeso, cinta o similares.

En algunas realizaciones, la cantidad de composición administrada es una cantidad definida, finita que proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva (por ejemplo, una dosis diaria única) de danazol.

Como se utiliza aquí, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad (dosificación) que logra la respuesta farmacológica específica para la que se administra el fármaco en un paciente dado. Se destaca que una

“cantidad terapéuticamente efectiva” de un fármaco que se administra a un sujeto particular en un caso particular no siempre puede ser efectiva en el tratamiento de afecciones/enfermedades objetivo, incluso dicha dosificación se considera que es una cantidad terapéuticamente efectiva para aquellos expertos en la técnica. Aquellos expertos en la técnica reconocerán que la “cantidad terapéuticamente efectiva” puede variar de paciente a paciente, o de afección a afección, y puede determinar una “cantidad terapéuticamente efectiva” para una afección/paciente dado por medio de rutina.

En algunas realizaciones, la composición se administra a la superficie de la piel sobre un área de superficie definida. La administración de una cantidad definida, finita de la composición a un área de superficie definida permite el control de la cantidad de ingrediente activo principal, es decir, danazol que se aplica a un área de superficie dada, es decir, que controla la concentración local. Al controlar (por ejemplo, limitar) la concentración local, se pueden minimizar los efectos colaterales locales, tales como efectos androgénicos locales (que incluyen, pero no se limitan a: acné, piel grasa).

Danazol

Como se indicó anteriormente, las composiciones de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de danazol.

Como se utiliza aquí, el término “danazol” se refiere a (17 α)-Pregna-2,4-dien-20-ino[2,3-d]isoxazol-17 β -ol. Aquellos expertos en la técnica entenderán que también se pueden utilizar enantiómeros, isómeros, tautómeros, sales, quelatos, ésteres, amidas y derivados activos farmacéuticamente aceptables de danazol.

La composición de la invención comprende 0,05 a 2,5 % (p/p) de danazol, por ejemplo 0,5 a 1,5 % (p/p) de danazol. Normalmente, la composición de la invención puede comprender 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 1,5 %, o 2 % (p/p) de danazol.

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

Monoalcoholes

Como se utiliza aquí el término “monoalcohol” se refiere a una molécula orgánica que contiene por lo menos un átomo de carbono y un grupo de solo alcohol -OH.

La presencia de dicho monoalcohol puede actuar como un solvente para danazol. Normalmente, entre mayor es la cantidad de danazol en la composición, se utilizará más monoalcohol para solubilizar dicho danazol.

La presencia de dicho monoalcohol también puede contribuir a acelerar el secado de la composición en la piel.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden monoalcohol etanol. El etanol se utilizará en una cantidad entre 30 % y 70 % (p/p) de la composición total, por ejemplo en una cantidad de 30 %, 40 %, 50 %, 60 % o 70 % de la composición total.

Mejorador de Penetración

Un “mejorador de penetración” es un agente conocido por acelerar el suministro del fármaco a través de la piel. Estos agentes también se pueden denominar como acelerantes, adyuvantes, promotores de absorción, y se denominan colectivamente aquí como “mejoradores”. Esta clase de agentes incluye aquellos con diversos mecanismos de acción que incluyen aquellos que tienen la función de mejorar la solubilidad y capacidad de difusión del fármaco, y aquellos que mejoran la absorción percutánea al cambiar la capacidad del estrato córneo para retener la humedad, suavizar la piel, mejorar la permeabilidad de la piel, actuar como adyuvantes de penetración o abridores de folículos pilosos o cambiar el estado de la piel tal como cambiar el estado o fluidez de las bicapas de lípido intercelulares del estrato córneo.

Los mejoradores de penetración incluyen derivados funcionales de ácidos grasos, que incluyen modificaciones isostéricas de ácidos grasos o derivados no ácidos del grupo funcional carboxílico de un ácido graso o modificaciones isostéricas de los mismos. El derivado funcional de un ácido graso puede ser un ácido alcanico insaturado en el que el grupo -COOH se sustituye con un derivado funcional del mismo, tal como alcoholes, polioles, amidas y derivados sustituidos de los mismos. El término “ácido graso” significa un ácido graso que tiene cuatro (4) a veinticuatro (24) átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de mejoradores de penetración incluyen ácidos grasos C8-C22 tal como ácido isosteárico, ácido octanoico, y ácido oleico; alcoholes grasos C8-C22 tal como alcohol oleilo y alcohol láurico; ésteres de alquilo inferior de ácidos grasos C8-C22 tal como etil oleato, miristato de isopropilo, butil estearato, y metil laurato; ésteres dialquilo(inferior) de diácidos C6-C8 tal como adipato diisopropilo; monoglicéridos

de ácidos grasos C8-C22 tal como gliceril monolaurato; polietilenglicol éter de alcohol tetrahidrofurfurilo; polietilenglicol, propilenglicol; 2-(2-etoxietoxi)etanol; monometil éter dietilenglicol; éteres alquilarilo de óxido de polietileno; monometil éteres de óxido de polietileno; dimetil éteres de óxido de polietileno; dimetil sulfóxido; glicerol; acetato de etilo; éster acetoacético; N-alquilpirrolidona; y terpenos.

- 5 Los mejoradores de penetración incluyen urea, ácido oleico, miristato de isopropilo y propilenglicol.

Como se utiliza aquí, la expresión “cantidad no irritante y/o no sensibilizante de por lo menos un mejorador de penetración” se refiere a cantidades que el experto en la técnica consideraría es bien tolerada por la piel humana, es decir, dermatológicamente aceptable. Utilizando el conocimiento general común, el experto puede determinar cantidades no irritantes y/o no sensibilizantes del mejorador de penetración. En algunas realizaciones, la cantidad no irritante y/o no sensibilizante resulta en reacción adversa no detectable o dérmica sostenida (por ejemplo, picazón, enrojecimiento, sensación de ardor), o resulta en solo una reacción mínima que parece ser de manera general aceptable por los pacientes y proveedores del cuidado de la salud.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden por lo menos un mejorador de penetración seleccionado de miristato de isopropilo o propilenglicol. El mejorador de penetración se utilizará en una cantidad de 0,01 a 4 % (p/p) de la composición total, por ejemplo no más de 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 % (p/p) de la composición total.

En una realización de la invención, el mejorador de penetración se utilizará en una cantidad de por lo menos 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,2 % (p/p) de la composición total.

En una realización de la invención, el mejorador de penetración se utilizará en una cantidad entre 0,1% y 1% (p/p) de la composición total.

20 Agentes Gelificantes

Como se utiliza aquí, el término “agente gelificante” especifica un compuesto, opcionalmente, de naturaleza polimérica, que tiene la capacidad de formar un gel cuando se pone en contacto con un solvente específico, por ejemplo, agua. Se conocen en la técnica agentes gelificantes (por ejemplo, espesantes). Los agentes gelificantes pueden actuar para aumentar la viscosidad de las composiciones farmacéuticas de la invención. Por ejemplo, un agente gelificante puede proporcionar la composición con suficiente viscosidad para permitir la fácil aplicación de la composición en la piel. Adicionalmente o alternativamente, los agentes gelificantes pueden actuar como agentes solubilizantes.

Ejemplos de agentes gelificantes conocidos incluyen polímeros aniónicos tales como polímeros con base en ácido acrílico (que incluyen polímeros de ácido poliacrílico, por ejemplo CARBOPOL® por Noveon, Ohio), derivados de celulosa, poloxámeros y poloxaminas, más precisamente, Carbómeros que son polímeros con base en ácido acrílico, por ejemplo Carbopol® 980 o 940, 981 o 941, 1342 o 1382, 5984, 934 o 934P (Carbopol® son usualmente polímeros de ácido acrílico entrecruzado con alil sacarosa o alilpentaeritritol), Ultrez, Pemulen TR1® o TR2®, Synthalen CR, etc.; derivados de celulosa tal como carboximetilcelulosas, hidroxipropilcelulosas (Klucel®), hidroxietilcelulosas, etilcelulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropilmetilcelulosas, y similares, y mezclas de los mismos; poloxámeros o copolímeros de polietileno-polipropileno tales como Lutrol® grado 68 o 127, poloxaminas y otros agentes gelificantes tal como quitosano, dextrano, pectinas, y gomas naturales.

Las composiciones de la invención comprenden, por lo menos, un agente gelificante seleccionado de ácidos poliacrílicos, celulósicos, y mezclas de los mismos. El agente gelificante se utilizará en una cantidad de 0,01 a 1,5 % (p/p) de la composición total, por ejemplo no más de 1% o 0,5 % (p/p) de la composición total.

40 En una realización de la invención, el agente gelificante se utilizará en una cantidad de por lo menos 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,2 % (p/p) de la composición total.

En una realización de la invención, el agente gelificante se utilizará en una cantidad entre 0,1% y 1% (p/p) de la composición total.

Humectantes

45 Como se utiliza aquí “humectante” especifica un agente que hidrata la piel. Se conocen en la técnica los humectantes. Se pueden utilizar humectantes ya sea solos o en combinación, por ejemplo, se puede utilizar una combinación de dos o tres (o más) humectantes diferentes. En algunas realizaciones, los humectantes se seleccionan de emolientes y/o humectantes.

Como se utiliza aquí, “emolientes” especifican sustancias que suavizan la piel y tienden a mejorar la humectación de la piel. Los emolientes se conocen bien en la técnica, e incluyen aceite mineral, petrolato, polideceno,

isohexadecano, ácidos grasos y alcoholes que tienen de 10 a 30 átomos de carbono; ácido pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isosteárico, hidroxisteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico, y eurístico y alcoholes; ésteres de triglicérido, aceite de ricino, manteca de cacao, aceite de alazor, aceite de girasol, aceite de jojoba, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de hígado de bacalao, aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de sésamo, escualeno, aceite de Kikui, aceite de soja, ésteres de acetoglicérido, glicéridos etoxilados, gliceril monoestearato etoxilado, alquil ésteres de ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono, hexil laurato, isohexil laurato, isohexil palmitato, isopropil palmitato, decil oleato, isodecil oleato, hexadecil estearato, decil estearato, diisopropil adipato, diisohexil adipato, diisopropil sebacato, lauril lactato, miristil lactato, acetil lactato; alqueniil ésteres de ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono, oleil miristato, oleil estearato, oleil oleato, ésteres de ácido graso de alcoholes grasos etoxilados, ésteres de alcohol polihídrico, mono y di-ésteres de ácido graso etilenglicol, mono- y di-ésteres de ácido graso dietilenglicol, polietilenglicol, ésteres de cera, cera de abejas, esperma de ballena, miristil miristato, estearil estearato, aceites de silicona, dimeticonas, ciclometiconas. En algunas realizaciones, la composición comprende uno o más emolientes que son líquidos a temperatura ambiente.

Como se utiliza aquí "humectantes" específica sustancias hidrosκόpicas que absorben agua del aire. Los humectantes adecuados para uso en la invención incluyen glicerina, propilenglicol, gliceril triacetato, un poliol, sorbitol, maltitol, un poliol polimérico, polidextrosa, quila, ácido láctico, y urea.

Los humectantes adecuados para uso en la presente invención pueden proporcionar aminos, alcoholes, glicoles, amidas, sulfóxidos, y pirrolidonas. En un aspecto, el humectante se selecciona del grupo que consiste de ácido láctico, glicerina, propilenglicol, y urea.

Las composiciones de la invención pueden comprender, opcionalmente, por lo menos un humectante, por ejemplo, glicerina. El humectante se utilizará en una cantidad que no excede 5% (p/p) de la composición total.

En una realización de la invención, el humectante se utilizará en una cantidad de por lo menos 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,5% (p/p) de la composición total.

En una realización de la invención, el humectante se utilizará en una cantidad entre 0,5% y 5% (p/p) de la composición total.

En una realización, la composición comprende entre 0,5% y 5% (p/p) de glicerina.

Vehículo acuoso

Como se indicó anteriormente, la composición de la invención comprende un vehículo acuoso.

Se conocen en la técnica vehículos acuosos. De acuerdo con un aspecto de la invención, el vehículo acuoso comprende, además de agua, ingredientes útiles para ajustar el pH, por ejemplo por lo menos un agente de regulación. Se conocen en la técnica los agentes de regulación, especialmente agentes de regulación farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, dicho vehículo acuoso comprende por lo menos un regulador, normalmente seleccionado del grupo que consiste de reguladores de citrato, por ejemplo, citrato de sodio y/o citrato de potasio; reguladores tris, por ejemplo, tris maleato; reguladores de fosfato, que incluyen reguladores del tipo Sorensen, fosfato dibásico o monobásico, por ejemplo, fosfato de sodio dibásico o monobásico.

En otro aspecto, la composición farmacéutica de la invención comprende adicionalmente una base. De forma ventajosa, dicha base es, por ejemplo, farmacéuticamente aceptable, y normalmente se selecciona del grupo que consiste de trietanolamina, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, arginina, aminometilpropanol o trometamina, y mezclas de los mismos. Cuando el pH de dicha composición farmacéutica no se optimiza para administración transdérmica, por ejemplo, cuando el agente gelificante comprende por lo menos un polímero con base en ácido acrílico, el uso de una base contribuye a la neutralización de dicha composición farmacéutica, para administración tópica en la superficie de la piel. Adicionalmente, el uso de dicha base (neutralizador) puede permitir inflamación óptima de las cadenas de polímero durante la neutralización de las cargas y la formación de sales de polímero. En realizaciones en donde dicho agente gelificante comprende el polímero con base en ácido acrílico, la base comprende normalmente trietanolamina. El uso de una base también puede permitir que se logre viscosidad óptima. El experto sabrá cómo seleccionar una cantidad adecuada de base para uso en la composición, y puede seleccionar la base en función de la naturaleza del agente gelificante presente allí, y el contenido de alcohol de la composición. Por ejemplo, con carbómeros y/o si existe un alto contenido de alcohol, uno puede utilizar trometamina y/o NaOH como una base, en una cantidad seleccionada con el fin de alcanzar el pH final deseado en la composición.

Componentes opcionales adicionales

Las composiciones farmacéuticas de la invención opcionalmente pueden proporcionar otros aditivos farmacéuticos usuales, que incluyen sales, estabilizantes, antimicrobianos tal como compuestos de parabeno, fragancias, y/o propulsores.

- 5 Dependiendo de la naturaleza de los ingredientes seleccionados, puede ser ventajoso incluir un surfactante. Los surfactantes se conocen en la técnica, y el experto puede seleccionar surfactantes adecuados para uso en la presente invención, tal como surfactantes que son dermatológicamente y/o cosméticamente aceptables.

Ejemplos de los mismos incluyen surfactantes no iónicos, por ejemplo:

o ésteres, tales como:

- 10 - ésteres de polietilenglicol y ácidos grasos, que incluyen Labrasol®, que es una mezcla de mono, di y triglicéridos y de mono y diésteres de polietilenglicol y ácido grasos;
- ésteres de sacarosa y ácidos grasos, tal como: laurato de sacarosa con HLB16; palmitato de sacarosa con HLB 16;
- ésteres de sorbitan polioxietileno, tal como compuestos Tween® que incluyen Tween® 20, 60 y/o 80;
- o copolímeros de óxido de alquileo, tal como copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo Pluronic®.

- 15 Los ejemplos adicionales incluyen surfactantes aniónicos tal como SDS (dodecil sulfato de sodio), y similares y surfactantes catiónicos tal como cetrimida (bromuro de alquiltrimetilamonio) y similares.

Normalmente, se utilizarán surfactantes en las composiciones de la invención en una cantidad que no excede 5% (p/p), por ejemplo no más de 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5% de la composición total.

- 20 En una realización de la invención, se utilizarán surfactantes en las composiciones de la invención en una cantidad de por lo menos 0,01 %, por ejemplo por lo menos 0,02 %, 0,05 %, 0,1% de la composición total.

Composiciones de ejemplo

Se proporcionan adelante las composiciones no limitantes, de ejemplo. Como se mencionó anteriormente, los porcentajes (%) se refieren a las cantidades en peso con base en el peso total de la composición (p/p). La suma de los diferentes componentes de la composición agrega hasta 100% (p/p) de la composición total.

- 25 En un aspecto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para administración tópica a la superficie de la piel en donde dicha composición comprende:

(i) 0,05 a 2,5 % (p/p) de danazol,

(ii) 30 a 70 % (p/p) de por lo menos un monoalcohol, a saber etanol,

- 30 (iii) 0,01 a 4 %, y por ejemplo 0,05 a 3% (p/p), de por lo menos un mejorador de penetración seleccionado de miristato de isopropilo o propilenglicol,

(iv) 0,01 a 1,5 %, y por ejemplo 0,05 a 1 %, de por lo menos un agente gelificante seleccionado de ácidos poliacrílicos, celulósicos, o mezclas de los mismos,

(v) 0 a 5 % (p/p), por ejemplo 0,01 a 5 %, y por ejemplo 0,05 a 3% (p/p), de por lo menos un humectante, por ejemplo, glicerina,

- 35 (vi) 100 % (p/p) c.s. de agua.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para administración tópica a la superficie de la piel en donde dicha composición comprende:

(i) 1 % (p/p) de danazol,

(ii) 50 a 70 % (p/p) de por lo menos un monoalcohol, a saber etanol,

(iii) 0,01 a 0,7 %, y por ejemplo 0,05 a 0,5% (p/p), de por lo menos un mejorador de penetración seleccionado de miristato de isopropilo o propilenglicol,

(iv) 0,01 a 0,7 %, y por ejemplo 0,05 a 0,5% (p/p), de por lo menos un agente gelificante seleccionado de ácidos poliacrílicos, celulósicos, o mezclas de los mismos,

5 (v) 0 a 5 % (p/p), por ejemplo 0,01 a 4 %, y por ejemplo 0,05 a 3% (p/p), de por lo menos un humectante, por ejemplo, glicerina,

(vi) 100 % (p/p) c.s. de agua.

En una realización, la composición de la invención comprende:

1% (p/p) de danazol,

10 0,9 % (p/p) de Carbopol 980 (neutralizado con 0. 1 N NaOH),

0,5 % (p/p) de miristato de isopropilo,

67 % (p/p) de etanol,

100 % (p/p) c.s. de agua.

Ejemplos de modos de administración

15 Las composiciones se pueden administrar mediante cualquier medio efectivo para aplicar la composición a la superficie de la piel. Por ejemplo, las composiciones se pueden aplicar manualmente, con un aplicador tal como un gotero o pipeta, un aplicador tal como un hisopo, cepillo, paño, almohadilla, esponja o con cualquier otro aplicador, tal como un soporte sólido que comprende papel, cartón o un material laminado, que incluye material que comprende fibras aglomeradas, pegadas o de otra forma fijadas. Alternativamente, las composiciones se pueden
20 aplicar como un pulverizador en aerosol o no aerosol, desde un recipiente presurizado o no presurizado. En algunas realizaciones, las composiciones se administran en dosis medidas, tal como desde un aplicador de dosis medida o desde un aplicador que comprende una dosis única de la composición.

Dispositivos

25 Un aspecto de la invención proporciona un dispositivo para administrar las composiciones. En una realización, el dispositivo comprende un depósito que contiene la composición y un aplicador tópico para aplicar la composición a la superficie de la piel.

En una realización, el dispositivo es un dispositivo opaco que protege la composición de la invención de efectos adversos de la luz. De hecho, el danazol es un compuesto sensible a la luz que se deteriora luego de exposición prolongada a la luz.

30 El depósito puede tener cualquier configuración y cualquier material adecuado que contiene la composición. Por ejemplo, el depósito puede ser rígido o flexible, puede ser de una construcción unitaria (tal como un material moldeado) o se puede formar de diferentes piezas aseguradas juntas, tal como mediante laminado, sellado térmico, pegado, soldadura, remachado, etc. Por ejemplo, el depósito puede proporcionar una pared laminada, dos paredes sustancialmente paralelas unidas en la vecindad de su periferia (cuando las paredes pueden ser, por ejemplo,
35 flexibles/deformables, formadas por un blíster termoformado, o rígido), o una pared inferior y una pared cilíndrica, o cualquier otra configuración adecuada para contener la composición. En algunas realizaciones, el depósito comprende una bolsa, bolsa pequeña, bolsita, un blíster, una ampolla, una pipeta, un frasco, un recipiente, o una botella. En algunas realizaciones, el depósito comprende una pared deformable que se adapta para accionar el flujo de la composición cuando se deforma tal como aquel descrito en las solicitudes de patente WO9527569,
40 WO9615045 o US5630531. Los depósitos herméticos deformables proporcionan una buena seguridad contra el escape de la composición y permiten la conservación mejorada de la composición, al protegerla de cualquier contacto con la atmósfera. En algunas realizaciones, el depósito se adapta para contener una dosis única de la composición.

45 Como se utiliza aquí "aplicador tópico" especifica un aplicador de cualquier configuración y cualquier material adecuado para aplicar la composición a la superficie de la piel. El aplicador tópico se puede formar integralmente con el depósito, de tal manera que el depósito y aplicador tópico comprenden una construcción unitaria, o el aplicador tópico se puede despegar de, o proporcionar en forma separada del depósito.

Por ejemplo, el aplicador tópico puede proporcionar un gotero, pipeta, hisopo, cepillo, paño, almohadilla, esponja, o cualquier soporte sólido, tal como un soporte que comprende papel, cartón o un material laminado, que incluye material que comprende fibras aglomeradas, pegadas o de otra forma fijadas. En algunas realizaciones, el aplicador se precarga con la composición, por ejemplo, el aplicador se puede impregnar con la composición, tal como con una dosis unitaria de la composición. En otras realizaciones, el aplicador se carga con la composición durante uso.

Alternativamente, el aplicador tópico puede comprender un dispositivo de pulverización en aerosol o no aerosol, tal como una bomba manual.

En otras realizaciones, el aplicador tópico tiene una abertura que permite que el producto se suministre a través de ésta. En algunas realizaciones, la abertura está provista con un dispositivo removible y reemplazable para abrir y cerrar la abertura, tal como una tapa, taco o tapón, que se puede poner dentro o sobre la abertura tal como mediante inserción, atornillado, a presión, ajuste, o de otra forma. En otra realización, la abertura se puede proporcionar con un dispositivo removible y desechable para abrir la abertura, tal como cualquier cubierta removible o rompible, frágil, desprendible o que se puede rasgar sobre la abertura. En otras realizaciones, la abertura se proporciona con una boquilla o válvula, tal como una válvula medidora de dosis.

En algunas realizaciones, el aplicador tópico se adapta para suministrar una dosis medida de la composición, tal como una dosis unitaria de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición. En algunas realizaciones, el aplicador tópico no es una jeringa, y el dispositivo no comprende una jeringa para administración intravenosa.

En algunas realizaciones, el dispositivo comprende un depósito único. En otras realizaciones, el dispositivo contiene dos o más depósitos, en donde cada depósito puede contener una dosis única de la composición, o puede contener cualquier cantidad de la composición. En algunas realizaciones, el dispositivo comprende un único aplicador para aplicar la composición desde dos o más depósitos. En otras realizaciones, el dispositivo comprende un aplicador para aplicar la composición desde cada depósito.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una dosis, dosis unitaria, o múltiples dosis de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, tal como en un paquete de dosis, un paquete de dosis unitaria o un paquete de dosis múltiple. En algunas realizaciones, el empaque refleja un régimen de dosificación o esquema de aplicación, por ejemplo administración diaria, semanal, o dos veces a la semana. De forma ventajosa, dicho empaque de la composición farmacéutica facilita la aplicación exacta de una cantidad de la composición, tal como una cantidad terapéuticamente efectiva.

De acuerdo con una realización, la composición, dispositivo o paquete se puede proporcionar junto con instrucciones para el uso del mismo de acuerdo con los métodos descritos aquí.

Métodos terapéuticos

La presente invención permite un método para tratar un paciente que sufre de un trastorno de mama, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. La presente invención también permite un método para tratar un paciente que sufre de un trastorno de piel, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

El término “trata” o “tratar” o “tratamiento” como se utiliza aquí se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención a un sujeto mamífero que sufre de o está en riesgo de desarrollar una afección, trastorno, o enfermedad. De acuerdo con algunos aspectos, la administración resulta en evitar que ocurra la afección, trastorno, o enfermedad a un grado clínicamente diagnosticable en un paciente que está predispuesto a la afección, trastorno, o enfermedad, pero que todavía no ha sido diagnosticado que tiene la afección, trastorno, o enfermedad. De acuerdo con otros aspectos, la administración puede resultar en inhibición de la afección, trastorno, o enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo de la afección, trastorno, o enfermedad, aliviar la afección, trastorno, o enfermedad, por ejemplo, provocar la regresión de la afección, trastorno, o enfermedad, o aliviar una afección provocada por la enfermedad o trastorno, por ejemplo, detener o reducir un síntoma de la enfermedad o trastorno. Cualquier dicho resultado puede constituir el alcance de un efecto terapéutico pretendido en un paciente.

En una realización, la administración se realiza al aplicar una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la invención sobre la superficie de la piel de un paciente en necesidad de la misma. En algunas realizaciones, el paciente que se va a tratar es un mamífero, tal como un humano. El paciente puede ser un macho o una hembra.

En algunas realizaciones, la administración comprende, adicionalmente, frotar la composición en la piel del paciente. Este frote puede comprender, por ejemplo, frote suave de la composición sobre el área de superficie seleccionada, de tal manera que la composición penetra sustancialmente completamente en la piel del paciente.

La administración puede seguir cualquier régimen de administración adecuado, como se puede determinar por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, en un aspecto, el método comprende administración una vez al día. En otro aspecto, el método comprende administración una vez por semana o dos veces por semana. Son posibles otros regímenes adecuados.

- 5 En particular, las composiciones farmacéuticas, geles, paquetes y recipientes de la presente invención son útiles para:

- tratar un paciente que sufre de o está en riesgo de desarrollar un trastorno de mama tal como:

- 10 - afecciones que involucran tejido denso de mama. Los tejidos de mama de alta densidad son un predictor de riesgo de cáncer de mama, y compromete la sensibilidad mamográfica, que es un hecho principal para detección y diagnóstico de cáncer. Dicho tejido denso de mama puede ser difuso o nodular;

- 15 - enfermedades benignas de mama. La enfermedad benigna de mama se refiere de manera general a una constelación de aberraciones no cancerosas comunes en tejido de mama. Estas aberraciones incluyen numerosas lesiones que tienen características histológicas bien definidas, y se pueden clasificar como proliferativas o no proliferativas. Las enfermedades benignas de mama de ejemplo que se pueden tratar mediante los métodos actuales incluyen adenosis, quistes, ectasia ductal, fibroadenoma, fibrosis, hiperplasia, metaplasia y otros cambios fibroquísticos. Cada una de estas enfermedades, denominadas frecuentemente como "cambios" o "afecciones" debido a su prevalencia, tienen características clínicas e histológicas bien definidas. "Adenosis" se refiere a una enfermedad glandular generalizada de la mama. Normalmente involucra un alargamiento de los lóbulos de la mama, que contiene más glándulas de lo usual. En "adenosis esclerosante", o "adenosis fibrosante", los lóbulos alargados están distorsionados por tejido fibroso cicatricial. "Quistes" son bolsas anormales llenas con fluido o material semi-sólido, y bordeado por células epiteliales de mama, que se desarrollan de estructuras lobulares. Empiezan como exceso de fluido dentro de las glándulas de mama, pero crecen a proporciones que estiran el tejido que rodea la mama, provocando dolor. "Fibroquistes" son lesiones quísticas circunscritas por, o situadas dentro de, una cantidad visible de tejido conjuntivo fibroso. "Ectasia ductal" se refiere a una dilatación de los conductos mamarios por residuos celulares y lípidos. La ruptura de los conductos induce infiltración mediante granulocitos y células de plasma. "Fibroadenoma" se refiere a tumores benignos que se derivan del epitelio glandular y contienen un estroma visible de fibroblastos proliferantes y tejido conjuntivo. "Fibrosis" simplemente se refiere a una protuberancia de tejido fibroso en la mama. "Hiperplasia" se refiere a un crecimiento excesivo de células, cuando diversas capas de células recubren la membrana basal, sin formación de tumor. La hiperplasia aumenta el volumen del tejido mamario. En "hiperplasia epitelial", las células recubren los conductos de la mama y están involucrados los lóbulos, dando lugar a los términos "hiperplasia ductal" e "hiperplasia lobular". Con base en la determinación histológica, la hiperplasia se puede caracterizar como "usual" o "atípica". "Metaplasia" se refiere a un fenómeno en el que un tejido diferenciado de un tipo se transforma en un tejido diferenciado de otro tipo. La metaplasia resulta frecuentemente de un cambio ambiental, y permite que las células resistan mejor el cambio;

- 35 - ginecomastia. Ginecomastia es una afección clínica común, que se presenta frecuentemente en segundo lugar a un trastorno subyacente, que representa la proliferación benigna y algunas veces dolorosa de tejido de mama en mujeres jóvenes y adultas;

- cáncer de mama, especialmente cáncer de mama no invasivo;

- 40 - mastalgia. Mastalgia, también llamada "mastodinia" o dolor de mama, constituye el problema de mama más común por el cual las mujeres consultan a los médicos generales. Su severidad varía, pero la mastalgia puede ser muy prolongada e intensa con el fin de interferir con las actividades diarias normales, e incluso para incapacitar individuos afectados. La mastalgia se puede clasificar de acuerdo con tres fuentes generales de dolor: (1) dolor mamario cíclico, (2) dolor mamario no cíclico, y (3) dolor extramamario. La mastalgia cíclica resulta de alargamiento fisiológico de la mama, provocado por cambios vasculares dependientes de estrógeno, durante la fase luteal del ciclo menstrual, y afecta la mayor parte de mujeres premenopáusicas. La mastalgia cíclica también se puede repetir en mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo de estrógenos, con un efecto dependiente de dosis. "Mastalgia no cíclica", como su nombre sugiere, se refiere a un dolor en la mama que no se relaciona con el ciclo menstrual. Una serie de afecciones da origen a mastalgia no cíclica, que incluyen adenosis esclerosante, síndrome de Tietz y, raramente, cáncer de mama. Finalmente, la mastalgia extra-mamaria incluye dolor de mama que se proyecta hacia la mama desde otras fuentes, que ocurre, por ejemplo, cuando un paciente siente dolor de los músculos o costillas que están por debajo de la mama.

- tratar un paciente que sufre de o está en riesgo de desarrollar un trastorno de piel tal como:

- prurito, en particular prurito colinérgico. Prurito, o picazón, puede resultar de la reacción de fármaco, alergia a los alimentos, enfermedad hepática o de riñón, cánceres, parásitos, envejecimiento o piel seca, reacción de la piel por

contacto, tal como hiedra venenosa, y por razones desconocidas. En prurito colinérgico, los síntomas son provocados por el sudor.

- eritema, que es un enrojecimiento de la piel provocado por congestión capilar.

5 - urticaria. Urticaria, comúnmente provocada por una reacción alérgica, se caracteriza por ronchas rojas levantadas en la piel (ronchas). También se conoce como urticaria o uredo. Las ronchas pueden variar de tamaño de aproximadamente 5 mm (0,2 pulgadas) de diámetro al tamaño de un plato de comida; estas normalmente pican severamente, punzan, o queman, y tienen frecuentemente un borde pálido. La urticaria es provocada de manera general por contacto directo con una sustancia alergénica, o una respuesta inmune a alimentos o algún otro alérgeno, pero también puede aparecer por otras razones, notablemente estrés emocional.

10 - dermatitis, en particular dermatitis actínica crónica. La dermatitis actínica crónica, también conocida como dermatitis por fotosensibilidad/síndrome reticuloide actínico, es una afección en la que la piel se inflama, particularmente en áreas que se han expuesto a la luz del sol o la luz artificial.

En un aspecto, dicho trastorno de piel no es un trastorno de tejido graso subcutáneo, en particular sin celulitis.

15 Las presentes composiciones farmacéuticas y geles también se pueden utilizar en "terapia de combinación" con uno o más agentes activos adicionales.

En una realización, las presentes composiciones farmacéuticas y geles son particularmente adecuados para tratar pacientes para quienes no son efectivas otras terapias, o para tratar mujeres bajo terapia de reemplazo hormonal (HRT).

Métodos para elaborar las composiciones

20 La invención también proporciona métodos para elaborar las composiciones farmacéuticas de la invención. Aquellos expertos en la técnica pueden preparar las composiciones farmacéuticas de la invención mediante cualquier medio adecuado, con base en el conocimiento general común. Por ejemplo, el danazol se puede disolver en el monoalcohol y se puede mezclar con el solvente acuoso, seguido por la adición de los otros excipientes, tal como humectante, y mezclar adicionalmente. Un agente gelificante, si está presente, se puede introducir bajo agitación.

25 Un neutralizante, si está presente, usualmente se agrega a o cerca al final del método, tal como de otra forma la composición final. Por ejemplo, si la composición comprende Carbopol, se puede utilizar NaOH o trietanolamina para neutralizar la composición. Se pueden agregar otros componentes opcionales en otras etapas del método, de acuerdo con procedimientos conocidos. Por ejemplo, se agrega un conservante, si está presente, en un solvente apropiado, en cualquier momento adecuado del proceso.

30 Ejemplos

Ejemplo 1: Análisis HPLC de danazol

Método HPLC

Se analiza el danazol mediante HPLC (bomba Jasco Modelo PU-2080 Plus y automuestreador Modelo AS-2051 Plus) que utiliza detección UV. Se obtiene resolución cromatográfica en una columna de fase inversa C18 (5 µm, 150 mm x 4.6 mm, Dionex) con una columna de protección (ODS Hypersil 5 µm 10 x 4 mm, Thermo Electron Corporation, RU). La fase móvil es acetonitrilo:agua (65:35). La fase móvil se filtra a través de un filtro de membrana PVDF de 0,45 µm. El volumen de inyección es 50 µl y la tasa de flujo se establece a 1 ml.min⁻¹. El detector UV (Modelo UV-2975 Plus) se establece a 287 nm y el tiempo de serie es 10 min. El tiempo de retención para Danazol es 7,7 min. Cada experimento se lleva a cabo en duplicado. La calibración utiliza el método estándar externo. La

35

40 curva de calibración para Danazol se establece en el rango de 0,1 - 20 µg.mL⁻¹ (intervalo de linealidad para Danazol; r² = 0,999).

Preparación de Soluciones Madre

Se preparan soluciones estándar de danazol al disolver 10 mg del fármaco en 10 ml de metanol. Se hacen diluciones con la fase móvil HPLC. Las muestras se filtran a través de filtros de membrana PVDF de 0,45 µm.

45 Exactitud y Precisión del Ensayo

Se calcula la exactitud del método analítico a partir del porcentaje de la cantidad agregada conocida del analito recuperado en las muestras ($\pm$ CV). La exactitud del método HPLC para danazol se evalúa en triplicado en dos concentraciones (1,0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ y 20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$).

La exactitud del método HPLC (es decir, recuperación) para danazol es 102,08% (CV: 0,68).

- 5 Se mide la precisión como el grado de repetición del método analítico. Se evalúa la precisión en triplicado en dos concentraciones (1,0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ y 20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$).

La repetición CV para danazol es 0,36%.

Utilizando este método, el límite de detección (LOD) es 30 ng/ml y el límite de cuantificación (LOQ) es 100ng/ml.

Estabilidad de danazol en medio de análisis (3% de solución cetrimida)

- 10 Se determina la estabilidad de danazol en el medio de análisis (fase móvil) y fase de receptor (3% de solución cetrimida). En diversos momentos durante 24 horas, se mide la concentración de danazol en la muestra. El danazol es estable en el medio de análisis y fase de receptor durante 30 horas.

Especificidad del método

- 15 Se determina la especificidad del método. Se realiza un experimento de difusión de piel "artificial" sin fármaco en la cámara donante. Después de 24 horas, se toma muestra en la fase de receptor y se somete a análisis HPLC utilizando las condiciones anteriores. La meta es determinar si se presentan cualesquiera picos de absorción que se originan desde la piel o desde la fase de receptor que contiene cetrimida que puede interferir con el análisis del fármaco. No existen otros picos observados con el mismo tiempo de retención como danazol.

Ejemplo 2: estudios de solubilidad

- 20 Se determinan las solubilidades saturadas de danazol en una serie de mezclas absolutas de etanol/agua (40:60, 50:50, 60:40 y 70:30, p/p) al agitar un exceso de cantidad de fármaco en 1 ml del sistema cosolvente durante por lo menos 24 horas a temperatura ambiente. Se determinan las concentraciones de las soluciones saturadas mediante análisis HPLC después de dilución apropiada. Las solubilidades saturadas de danazol en una serie de mezclas absolutas de etanol/agua se establecen en la Tabla 1.

- 25 Tabla 1: Solubilidad de danazol en una serie de mezclas absolutas de etanol/agua (n=3)

EtOH: Agua (p/p)	Exp. 1 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Exp. 2 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Exp. 3 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Concentración promedio $\pm$ DE ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
40:60	388	393	378	386 $\pm$ 8
50:50	1424	1329	1325	1359 $\pm$ 56
60:40	3189	3379	3479	3349 $\pm$ 147
70:30	7774	6940	7483	7399 $\pm$ 423

La solubilidad de danazol en dichas formulaciones alcohólicas se aumenta al aumentar el porcentaje de alcohol.

La solubilidad del fármaco también se determina en la solución de 3% de cetrimida. Se determina que la solubilidad de danazol en la solución de 3% de cetrimida es 2113 $\pm$ 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

- 30 **Ejemplo 3: Predicción *in silico* de permeación de la piel**

Suministro transdérmico de:

- danazol y

- el compuesto de testosterona relacionado estructuralmente

se estiman *in silico* al calcular un flujo teórico máximo (J_{max}) a través de la piel de acuerdo con el siguiente método:

El flujo máximo (J_{max}) en el que un producto químico puede cruzar la piel se logra teóricamente cuando se mantiene en una solución saturada (o en forma química neta) sobre la superficie. La ecuación relevante que aplica en estas circunstancias es la primera ley de Fick:

$$J_{max} \cong \frac{D}{h} * K_{piel/vehículo} * C_{vehículo}^{sat}$$

(Ecuación 1)

En donde D es la capacidad de difusión del producto químico a través de la piel (normalmente a través del estrato corneo, la capa más superior y permeable de la piel), h es la longitud de la ruta de difusión, $K_{piel/vehículo}$ es el coeficiente de partición del compuesto entre la piel y el vehículo que hace contacto con la superficie, y $C_{vehículo}^{sat}$ es su solubilidad de saturación en el vehículo. $K_{piel/vehículo}$ se puede definir como sigue:

$$K_{piel/vehículo} = \frac{C_{piel}^{sat}}{C_{vehículo}^{sat}}$$

(Ecuación 2)

En donde C_{piel}^{sat} y $C_{vehículo}^{sat}$ son las concentraciones en la piel y vehículo respectivamente.

La ecuación 1 luego se puede reducir a una forma más simple

$$J_{max} = \frac{D}{h} * C_{piel}^{sat}$$

(Ecuación 3)

que muestra que el flujo máximo que se puede lograr a través de la barrera es independiente de la formulación, haciendo que la formulación se sature. Es decir, J_{max} debe ser constante mientras que el producto químico está en su actividad termodinámica máxima en el vehículo (es decir, que se satura), y haciendo que los excipientes en la formulación no cambien las propiedades de barrera de la piel (por ejemplo, exhiben características de retardo o mejora de la permeación).

Por lo tanto, si el valor de J_{max} se puede predecir desde los primeros principios, luego debe ser posible, con el conocimiento del grado de saturación del producto químico en una formulación particular, calcular la cantidad máxima absorbida a través de la piel siguiendo un escenario específico.

Este objetivo se puede lograr al utilizar un algoritmo derivado por Potts & Guy (Pharm Res. 1992, 9(5), 663-9) desde una base de datos extensa de los coeficientes de permeabilidad de aproximadamente 100 productos químicos a través de la piel humana *in vitro* luego de su aplicación en agua. El coeficiente de permeabilidad de un producto químico (K_p) de un vehículo acuoso se define como:

$$K_p = \frac{D * K_{piel/agua}}{h}$$

(Ecuación 4)

El análisis de regresión múltiple de los valores experimentales de K_p contra diversas variables fisicoquímicas conducen a la derivación de una ecuación (Potts & Guy 1992), que se ha mostrado tiene una potencia predictiva razonable:

$$\log K_p = -2.7 + 0.71 * \log P - 0.0061 * P.M.$$

(Ecuación 5)

En donde P es el coeficiente de partición octanol-agua del producto químico y $P.M.$ es su peso molecular.

En la forma anterior, las unidades del coeficiente de permeabilidad son cm/h. Para muchos productos químicos lipófilos, es necesario corregir el valor de K_p calculado a partir de la Ecuación 5 para tener en cuenta la contribución de las capas de piel vivas (epidermis y dermis viable) para el proceso de permeación (Cleek and Bunge, Pharm Res, 1993, 10(4), 497-506):

$$K_p^{corr} = \frac{K_p}{1 + \frac{K_p \cdot \sqrt{P.M.}}{2.6}}$$

(Ecuación 6)

Combinar las Ecuaciones 1, 2 y 6 produce:

$$J_{max} = K_p * C_{agua}^{sat}$$

(Ecuación 7)

El coeficiente de permeabilidad se puede calcular a partir de las Ecuaciones 5 y 6 y los parámetros fisicoquímicos fácilmente disponibles ($P.M.$ y $\log P$), para lo cual existe una base muy grande de datos de valores, o que se puede calcular con muchos métodos disponibles en internet. Igualmente, existe un número considerable de solubilidades acuosas tabuladas y/o accesibles por medio de la web.

La solubilidad acuosa (C_{agua}^{sat}) y el coeficiente de partición entre octanol y agua ($\log P$) de danazol y testosterona se estiman utilizando el calculador Osiris Property Explorer (del sistema de registro interno de Actelion). (<http://www.chemexper.com>).

De acuerdo con este calculador, las propiedades de una molécula dada se predicen por un método con base en fragmento mediante comparación con las moléculas para las cuales se han determinado experimentalmente aquellas propiedades (véase Balakin et al., Current Medicinal Chemistry, 2006, 13, p223-241, "In Silico approaches to prediction of aqueous and DMSO solubility of druglike compounds: trends, problems and solutions" para revisión en la predicción in silico de la solubilidad acuosa de compuestos similares a fármaco).

Se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 2: Flujo transdérmico predicho para testosterona y danazol utilizando los estimados del explorador de propiedad Osiris

Compuesto	P.M.	Predicciones Osiris		Jmax predicho ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
		$\log P$	C_{agua}^{sat}	
Testosterona	288,4	3,58	2,50E-02	0,13
Danazol	337,5	3,13	4,45E-03	0,014

El flujo máximo predicho para testosterona es 0,13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, que es similar a los valores experimentalmente determinados, que varía de 0,13 a 0,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ (véase <http://edetox.ncl.ac.uk/searchinvitro.aspx>).

Como se mencionó anteriormente, la testosterona y danazol son moléculas estructuralmente cercanamente relacionadas. Posteriormente, el hallazgo que las predicciones *in silico* presentadas anteriormente son exactas en el caso de testosterona, el experto esperaría que las predicciones sean exactas en el caso también de danazol.

El flujo máximo predicho para danazol de acuerdo con este modelo es 0,014 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, que es aproximadamente diez veces menor que aquel de testosterona. Por lo tanto, el experto sería fuertemente disuadido de contemplar una

ruta de suministro transdérmica para administrar danazol, en razón a que él/ella esperaría pobres resultados, y en particular pobres valores de flujo. Sin embargo, la predicción *in silico* debilita severamente la factibilidad del tratamiento transdérmico con danazol.

Ejemplo 4: Estudio de permeación de piel (células Franz)

- 5 Se llevan a cabo estudios de permeación utilizando células de difusión opacas lado a lado con un área de difusión efectiva de $0,71 \text{ cm}^2$. El compartimiento del receptor tiene un volumen de 3,2 ml y se mantiene en $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. La solución del receptor es una solución de 3% p/v de cetrimida y permite que se mantengan condiciones de piel. La fase de receptor se agita magnéticamente a 100 rpm. Se utiliza piel abdominal de cerdo dermatomizada ($750 \mu\text{m}$). La piel se deja hidratar con solución salina isotónica durante 1 h antes que se inicie el experimento. En $t = 0$, 3 ml de una solución saturada de danazol en 70:30 p/p etanol/agua se introduce en la cámara donante. Se realizan experimentos bajo oclusión completa. Después de aplicación, en momentos programados (3, 6, 9, 20 y 24 horas), se toman muestras de 1 ml del compartimiento receptor y se reemplazan con el mismo volumen de fluido de receptor fresco con equilibrio de temperatura. Las muestras se filtran a través de filtros de membrana PVDF de $0,45 \mu\text{m}$. La cantidad de danazol en las muestras se determina mediante HPLC utilizando el método previamente descrito.
- 10
- 15 Tabla 3: Permeación acumulada ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$) de danazol a través de piel abdominal de cerdo de una solución saturada del fármaco en 70:30 p/p etanol-agua.

Tiempo (hr)	Célula 1	Célula 2	Célula 3	Célula 4	Célula 5	Célula 6	Célula 7	Célula 8	Media $\pm$ DE
3	-	-	-	-	nd ^s	-	-	-	
6	-	-	-	-	nd ^s	-	-	-	
9	-	-	-	-	nd ^s	-	1.1	-	
20	1.2	1.8	0.8	0,7	nd ^s	1.5	12.1	0,9	2.7 $\pm$ 4.2
24	2.0	-*	1.2	1.2	20,3 ^s	3.1	20,5	1.7	7.2 $\pm$ 9.1

- = la cantidad está por debajo del límite de detección (LOD) de 30ng/ml.

nd = no determinado

* La célula se estaba filtrando a 24 h; el valor obtenido está "fuera de escala".

\$ Solo se toma una única muestra a 24 h.

- 20 Por lo tanto, el flujo máximo experimentalmente determinado observado para danazol es aproximadamente $7,2/24 = 0,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Este valor es comparable con aquel observado para testosterona (*in silico* e *in vitro*) y tiene un orden de magnitud mayor que aquel predicho por los cálculos *in silico*.

Tabla 4: Flujo transdérmico predicho vs. experimental para testosterona y danazol utilizando los estimados del explorador de propiedad Osiris

Compuesto	P.M.	Predicciones Osiris		Jmax predicho ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	
		logP	$C_{\text{sat}}^{\text{agua}}$	predicho	Experimental
Testosterona	288,4	3,58	2,50E-02	0,13	0,13 a 0,2
Danazol	337,5	3,13	4,45E-03	0,014	0,3

Sin embargo, el solicitante ha determinado en forma sorprendente que el suministro transdérmico de danazol que utiliza una composición de acuerdo con la invención es de hecho posible, contrario con las predicciones *in silico*.

Los resultados reportados anteriormente indican que las composiciones de la invención son de forma ventajosa adecuadas para administración tópica a la superficie de la piel, para tratamiento efectivo.

- 5 Con base en la biodisponibilidad de danazol oral (11%), y una dosis oral terapéutica de 100 mg, la cantidad de danazol que proporciona efecto terapéutico es 11 mg.

Con base en el flujo observado anteriormente ($7,2 \text{ mg/cm}^2$ durante 24 horas), una composición tópica puede suministrar 11 mg sobre una superficie de 1500cm^2 , que se puede lograr en un máximo de 2 aplicaciones por mama.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración tópica a la superficie de la piel en donde dicha composición comprende:

5 (i) 0,05 a 2,5 % (p/p) de danazol,

(ii) 30 a 70 % (p/p) de etanol,

(iii) 0,01 a 4 % (p/p) de por lo menos un mejorador de penetración seleccionado de miristato de isopropilo o propilenglicol,

10 (iv) 0,01 a 1,5 % (p/p) de por lo menos un agente gelificante seleccionado de ácidos poliacrílicos, celulósicos, o mezclas de los mismos,

(v) 0 a 5 % (p/p) de por lo menos un humectante, por ejemplo, glicerina,

(vi) 100 % (p/p) c.s. de agua como un vehículo acuoso.

15 2. Uso de danazol en la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un paciente que sufre de un trastorno de mama seleccionado de enfermedades benignas de mama, ginecomastia, cáncer de mama, mastalgia y afecciones que involucran tejido denso de mama.

3. Uso de danazol en la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un paciente que sufre de un trastorno de piel seleccionado de prurito, eritema, urticaria, y dermatitis.

20 4. Paquete de dosis, paquete de dosis unitario o paquete de dosis múltiple que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

5. Dispensador, opcionalmente, con bomba manual, que contiene una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

6. Dispositivo que comprende:

25 (A) un depósito que contiene la composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende:

(i) 0,05 a 2,5 % (p/p) de danazol,

(ii) 30 a 70 % (p/p) de etanol,

(iii) 0,01 a 4 % (p/p) de por lo menos un mejorador de penetración seleccionado de miristato de isopropilo o propilenglicol,

30 (iv) 0,01 a 1,5 % (p/p) de por lo menos un agente gelificante seleccionado de ácidos poliacrílicos, celulósicos, o mezclas de los mismos,

(v) 0 a 5 % (p/p) de por lo menos un humectante, por ejemplo, glicerina,

(vi) 100 % (p/p) c.s. de agua como un vehículo acuoso, y

(B) un aplicador tópico.

35 7. Proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

(i) disolver el danazol en etanol,

(ii) mezclar con agua,

(iii) agregar por lo menos un mejorador de penetración seleccionado de miristato de isopropilo o propilenglicol,

y por lo menos un agente gelificante,

opcionalmente, por lo menos un humectante,

(iv) y mezclar adicionalmente.

- 5 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en un método para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de danazol a un paciente en necesidad de la misma, que comprende administrar tópicamente dicha composición farmacéutica a la superficie de la piel de dicho paciente.
- 10 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de un paciente que sufre de un trastorno de mama que comprende administrar tópicamente a la superficie de la piel de un paciente en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición farmacéutica.
- 10 10. Una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el trastorno de mama se selecciona de enfermedades benignas de mama, ginecomastia, cáncer de mama, mastalgia y afecciones que involucran tejido denso de mama.
- 15 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de un paciente que sufre de un trastorno de piel que comprende administrar tópicamente a la superficie de la piel de un paciente en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha composición farmacéutica.
- 15 12. Una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno de piel se selecciona de prurito, eritema, urticaria, y dermatitis.