(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 595 434**

(51) Int. CI.:

A61K 31/565 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 5/30 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.01.2013 PCT/EP2013/050110**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2013 WO13102665**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2013 E 13700206 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2800571**

(54) Título: **Composiciones oromucosales líquidas de estradiol**

(30) Prioridad:

04.01.2012 GB 201200062

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.12.2016

(73) Titular/es:

INNOTESTO BVBA (100.0%)
Grootreesdijk 22
2460 Kasterlee, BE

(72) Inventor/es:

MERKUS, FRANCISCUS WILHELMUS HENRICUS MARIA

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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 oromucosales líquidas de estradiol

La presente invención se refiere a soluciones de estradiol en dosis bajas para la administración por vía oromucosal, adecuadas en la terapia de reemplazo o complementación de los niveles de estradiol bajos y, además, para prevenir, aliviar o tratar los síntomas asociados con niveles endógenos de estradiol bajos en sujetos femeninos.

Antecedentes de la invención

La terapia actual con estradiol incluye formulaciones orales, transdérmicas, inyectables y vaginales. El suministro transdérmico comprende parches, geles, lociones y aerosoles, mientras que los productos vaginales incluyen supositorios, cremas y anillos.

El estradiol, cuando se toma por vía oral en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas, se convierte en gran parte a estrona después de la absorción en el tracto gastrointestinal y el metabolismo en el hígado (metabolismo de primer paso). Esto provoca un desequilibrio en la relación estradiol/estrona, que normalmente es 1:1 en mujeres premenstruales. Este desequilibrio es responsable, principalmente, de un cambio en los lípidos y los factores de coagulación. Los productos no orales (transdérmicos, vaginales) evitan este metabolismo hepático de primer paso y por lo tanto se consideran la primera opción en la complementación del estradiol.

En general, es aconsejable el uso de la dosis más baja posible de la hormona estradiol, porque la sobredosificación puede conducir a efectos secundarios relacionados con niveles hormonales no fisiológicos. Los productos no orales en bajas dosis son la primera opción, debido a (1) la baja dosis administrada, (2) la relación fisiológica entre los niveles de estradiol y su metabolito estrona, y (3) como consecuencia, la disminución del riesgo de efectos adversos. El uso de dosis muy bajas también puede ser beneficioso ya que el tratamiento de oposición (coadministración continua o cíclica de un progestágeno) no es un requisito absoluto debido a que el endometrio no prolifera tras la administración de dosis muy bajas de estradiol.

En la investigación de nuevos productos de estradiol, se ha considerado la administración no oral, que incluye los productos para la administración nasal y oromucosal. La patente de los Estados Unidos núm. US5955098 describe una pulverización de aerosol bucal, que comprende un propelente a 50-95 %, un disolvente no polar a 5-50 %, el compuesto farmacéutico activo (que incluye estradiol) a 0,001-15 %, y un agente saborizante a 0,05-5 %. La patente de los Estados Unidos núm. US6110486 describe un aerosol bucal que contiene estradiol, disuelto en un disolvente polar farmacológicamente aceptable, que comprende en % en peso de la composición total: disolvente polar a 75-99,8 %, compuesto activo a 0,68-40 %. Como disolventes para los aerosoles se usan polietilenglicoles (PEG) de bajo peso molecular de MW 200-1000 (preferentemente, 200-600) y, además, alcoholes y polioles de bajo peso molecular, tales como glicerina y agua. Se ilustra una formulación de aerosol que contiene estradiol y 85 % de polietilenglicol. Sin embargo, este disolvente tiene un sabor ardiente, amargo en la boca, lo que hace a un aerosol, basado principalmente en un ingrediente de este tipo, poco aceptable para su uso crónico.

El documento US 2011/0097405 describe un producto de estradiol oromucosal, que se absorbe principalmente en la cavidad oral y no en el tracto gastrointestinal. Es una película soluble en agua, denominada oblea. Tales obleas que contienen estradiol en una dosis baja se disuelven rápidamente en la boca, lo que libera así el estradiol, el cual puede absorberse a través de la vía oromucosal. En la patente EP 0 371466 y en WO 2010/089078 se describen comprimidos bucales que comprenden estradiol. En la patente EP 1867 321 se describen papeles medicinales para la administración por vía oromucosal que contienen estradiol y una ciclodextrina.

En la patente EP 0349091 se han descrito formulaciones de complejos con dimetil-β-ciclodextrina de 17β-estradiol y/o progesterona en una solución acuosa para su aplicación por vía nasal. Una formulación de este tipo que contiene 17β-estradiol en forma de complejo con β-ciclodextrina metilada se ha autorizado para su uso médico con el nombre comercial Aerodiol™. Este producto de aerosol nasal, administrado en una dosis baja de 300 µg/día, fue tan eficaz como un comprimido oral a 2 mg/día en el tratamiento de los síntomas menopáusicos. Este producto demostró una reducción de los efectos adversos, es decir, menor incidencia de mastalgia y hemorragias por privación. Además, se informaron efectos beneficiosos sobre algunos parámetros lipídicos, sobre los marcadores de la resorción ósea, la formación de hueso y la densidad mineral ósea. Por último, se encontró menos sensibilidad en las mamas con la administración intranasal de estradiol en comparación con el tratamiento por vía oral.

Debido a los efectos secundarios de la administración nasal frecuente, el Aerodiol™ se recomienda para la administración una vez al día en una dosis alta lo que da como resultado niveles de estradiol máximos elevados. Estos se alcanzan en 10-30 min y los niveles vuelven al 10 % del valor máximo en aproximadamente dos horas después de la administración (Devissaguet y otros, Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinetics 1999; 24: 265-271). Esto significa que la administración intranasal de Aerodiol™ una vez al día da como resultado un perfil "en pulsos", que comprende un gran

pico al día, seguido de un período durante el cual los niveles de estradiol se mantienen en un nivel bajo. Los niveles máximos después de la administración de 300 µg de estradiol por la cantidad requerida de aerosol nasal Aerodiol™ alcanzan valores de 1400 pg/l. Los niveles normales de estradiol difieren ligeramente por laboratorio, pero se encuentran en el intervalo de 100-500 pg/ml durante un ciclo menstrual. Esto significa que el nivel máximo de 1400 pg/ml, obtenido con Aerodiol™ nasal, es aproximadamente 3 veces más alto que los niveles normales más altos en las mujeres premenopáusicas.

Una desventaja adicional relacionada con la administración nasal es que el acceso a la mucosa nasal puede verse comprometido en casos tales como resfriado común o alergia lo que da como resultado una nariz supurante o tapada. Esto resulta en la absorción inconsistente o incluso no nasal. Las características del producto de Aerodiol™ enseñan que en ese caso el paciente, debe administrar una dosis doble de Aerodiol TM a través de la vía oromucosal para alcanzar niveles séricos de estradiol similares.

Por otra parte, la administración nasal puede dar lugar a efectos secundarios locales en la nariz, tales como irritación local, prurito, rinorrea, estornudos y hemorragias nasales. Las administraciones nasales múltiples aumentan estos efectos secundarios no deseados.

Un primer objetivo de la invención es evitar la administración nasal de estradiol y los efectos secundarios asociados a esta.

Un segundo objetivo de la invención es proporcionar una composición de estradiol para su administración por vía oromucosal que no requiera la administración de dosis altas de estradiol, tales como, por ejemplo, la dosis doble requerida para la administración de Aerodiol™ por vía oromucosal.

Además, un objetivo de la invención es proporcionar un nuevo régimen de dosificación para la administración de estradiol que proporcione un perfil farmacocinético fisiológico cercano a los niveles plasmáticos normales de estradiol. Un objetivo particular es la provisión de un régimen de dosificación con niveles máximos de estradiol bajos, particularmente un régimen que mantenga los niveles más altos de estradiol a menos de 500 pg/ml, y evite los niveles séricos máximos elevados observados con la administración de formulaciones nasales existentes.

Un objetivo de la invención es, además, proporcionar una forma de dosificación nueva y mejorada que comprende una formulación de estradiol en dosis baja, para su aplicación a la mucosa oral, que (1) suministra una biodisponibilidad similar o mejor que la administración nasal, (2) proporciona una forma de dosificación de manera que la dosis puede individualizarse, (3) con una frecuencia de dosificación flexible y (4) ofrece un mejor cumplimiento del paciente.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a una solución no acuosa (o sustancialmente no acuosa) que contiene 0,01-0,9 % (p/v) de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, 5-30 % (v/v) de un alcohol C_2-C_5 y 70-95 % (v/v) de un éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22}, para su uso en el tratamiento de una hembra humana con niveles de estradiol reducidos mediante la administración por vía oromucosal de una dosis de dicha solución, dicha dosis contiene 0,01-0,3 mg de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una solución que contiene 0,01-0,9 % (p/v) de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, 5-30 % (v/v) de un alcohol C_2-C_5 y 70-95 % (v/v) de un éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22} para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una hembra humana con niveles de estradiol reducidos mediante la administración por vía oromucosal de una dosis de dicha solución, dicha dosis contiene 0,01-0,3 mg de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

Las soluciones de la invención pueden administrarse en una cantidad predeterminada en un número de administraciones, ya sea en un punto en el tiempo o en más puntos en el tiempo, seleccionados de manera que los niveles resultantes de estradiol en suero sanguíneo imiten los niveles normales durante todo el día. Convenientemente, las soluciones de la invención pueden administrarse de una manera tal que restablezcan los niveles séricos de estradiol de la mujer a los valores normales.

Por lo tanto, de acuerdo con estos aspectos de la invención, la dosis puede administrarse por administraciones únicas o múltiples como se describe más adelante. La dosis puede tener un volumen de 10 µl a 300 µl de dicha solución, preferentemente, 25 µl a 100 µl - por ejemplo 25 µl, 50 µl o 100 µl.

La hembra humana puede tratarse con una dosis de dicha solución en uno o más puntos en el tiempo. Las soluciones de la invención pueden administrarse una vez al día o múltiples veces al día, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis

dosis al día. En algunas modalidades, pueden administrarse múltiples administraciones en períodos de tiempo regulares, por ejemplo, cada una hora o cada dos, tres, o cuatro horas.

En una modalidad, la dosis puede administrarse de forma intermitente en un periodo de tiempo que está en el intervalo de 1 a 4 horas, particularmente a intervalos de tiempo iguales, por ejemplo, a intervalos de aproximadamente 1, o 2, o 3, o 4 horas.

Típicamente, las soluciones pueden administrarse en 1-6 dosis al día, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 dosis al día, o en 1-4 dosis al día, o en 1-2 dosis al día.

En un aspecto diferente, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de una hembra humana con niveles de estradiol reducidos, dicho método comprende administrar por vía oromucosal a una paciente femenina humana que lo necesite, en uno o más puntos en el tiempo, una dosis de una solución que contiene 0,01-0,9 % (p/v) de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, 5-30 % (v/v) de un alcohol C_2-C_5 y 70-95 % (v/v) de un éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22}; en donde dicha dosis se administra en administración única o múltiple y comprende 0,01-0,3 mg de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

La dosis puede tener un volumen de 10 µl a 300 µl de dicha solución, preferentemente, de 25 µl a 100 µl - por ejemplo 25 µl, 50 µl o 100 µl.

La administración por vía oromucosal puede ser mediante un aerosol, un lápiz dosificador o un dispositivo de suministro de gotas. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende un aerosol, un lápiz dosificador o un dispositivo de suministro de gotas que contiene la solución como se especifica en la presente descripción.

Las soluciones de estradiol de la invención pueden usarse en un régimen de dosificación que puede adaptarse individualmente en uno o más de los siguientes elementos: 1. por la dosis como tal, 2. el volumen de los aerosoles o las gotas, 3. el número de aerosoles o gotas, 4. en una administración única o múltiple, 5. en uno o más puntos en el tiempo, y 6. por la frecuencia de las administraciones diarias. La solución puede administrarse de acuerdo con los regímenes descritos anteriormente.

En una modalidad, las soluciones de la invención o para su uso en la invención contienen 10-30 % de etanol (v/v), 70-90 % de miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo y 0,01-0,9 % de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, las soluciones de la invención o para su uso en la invención contienen 0,01-0,5 % (p/v) de estradiol o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a una solución que comprende estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, como se especifica en la presente descripción, para el tratamiento, prevención o alivio, o para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento, prevención o alivio, de los síntomas en una hembra humana provocados por la insuficiente producción endógena de estrógeno. Los ejemplos de estos síntomas incluyen dolores de cabeza, náuseas, síntomas vasomotores (sofocos), síntomas de atrofia urogenital, disminución de la densidad mineral ósea, osteoporosis y aumento del riesgo o la incidencia de fracturas óseas.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir o aliviar los síntomas en una hembra humana provocados por la insuficiente producción endógena de estrógeno, dicho método comprende la administración por vía oromucosal de una solución que comprende estradiol o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, como se especifica en la presente descripción. Los ejemplos de estos síntomas son como los citados anteriormente.

En aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona una solución de estradiol, como se especifica en la presente descripción, para su uso en el tratamiento o la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de los niveles de estradiol disminuidos en una hembra humana mediante la administración en uno o más puntos en el tiempo a través de la vía oromucosal de una cantidad predeterminada de dicha solución en una administración única o múltiple, dicha cantidad predeterminada representa una dosis de 0,01-0,3 mg de estradiol, en un volumen en el intervalo de 10 µl a 300 µl, preferentemente, 25 µl a 100 µl - por ejemplo 25 µl, 50 µl o 100 µl. Se ha descubierto que esta manera de administrar estradiol provoca un aumento controlado de los niveles séricos de estradiol que es proporcional a la cantidad de estradiol administrado.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona una solución no acuosa (o sustancialmente no acuosa) que

contiene 0,01-0,9 % (p/v) de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, 5-30 % (v/v) de un alcohol C_2-C_5 y 70-95 % (v/v) de un éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22} para su uso en el tratamiento de una hembra humana con sofocos; en donde dicha solución se administra mediante administración por vía oromucosal, preferentemente, por vía bucal, bucomaxilar o bucogingival, tan pronto como se producen los sofocos a una dosis de 0,01-0,3 mg de estradiol en un volumen de dicha solución en el intervalo de 10-300 µl, preferentemente 25 µl a 100 µl; por ejemplo, 25 µl, 50 µl o 100 µl.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona una solución de estradiol, como se especifica en la presente descripción, para su uso en el tratamiento o la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de los niveles de estradiol disminuidos en una hembra humana posmenopáusica mediante la administración en uno o más puntos en el tiempo a través de la vía oromucosal de una cantidad predeterminada de dicha solución en una administración única o múltiple; dicha cantidad predeterminada representa una dosis de 0,01-0,3 mg de estradiol, para de esta manera elevar y/o mantener el nivel de estradiol en la mujer mayor que 20, mayor que 30, mayor que 40 o mayor de 50 pg /ml, y menor que 500 pg/ml, especialmente entre 50-500 pg/ml, durante un período de tiempo requerido.

En aún otro aspecto, la presente descripción se refiere a una solución no acuosa (o sustancialmente no acuosa) que contiene 0,01-0,9 % (p/v) de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, 5-30 % (v/v) de un alcohol C_2-C_5 y 70-90 % (v/v) de un éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22}.

En algunas modalidades, el alcohol C_2-C_5 puede ser etanol y el éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22} puede ser miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo.

Descripción detallada de la invención

Todas y cada una de las referencias citadas en la presente descripción se incorporan por este medio como referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente descripción, el término "sujeto" se refiere a un ser humano. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente.

Los términos "nivel", "nivel sérico", "nivel sanguíneo", "nivel plasmático" y "nivel en suero sanguíneo" se usan indistintamente en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, el término "oromucosal" se refiere a bucal, sublingual bucomaxilar, gingival, bucogingival y palatal.

El término "soluciones" se refiere a soluciones que son líquidas a temperatura ambiente y a temperatura corporal.

Cuando se usa en la presente descripción, el término "estradiol" significa 17-alfa-estradiol o 17-beta-estradiol. En la presente invención el estradiol preferido es en forma de 17-beta-estradiol. Los términos "estradiol" y "derivados de estradiol" están destinados a cubrir el estradiol en sí así como también cualquier hidrato, éster o derivado farmacéuticamente aceptable de este. El término "ésteres de estradiol farmacéuticamente aceptables" se refiere a ésteres de estradiol tales como, por ejemplo, valerato de estradiol, acetato de estradiol, fenilpropionato estradiol, propionato de estradiol, enantato de estradiol, undecilato de estradiol, benzoato de estradiol, cipionato de estradiol, sulfato de estradiol y sulfamato de estradiol.

El término "alcohol C_2-C_5" se refiere a alcoholes que tienen de dos a cinco átomos de carbono, p. ej. 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono. Subgrupos particulares de estos son los alcoholes C_2-C_5 monohídricos saturados ramificados o no ramificados, tales como, por ejemplo, etanol, 1-propanol, isopropanol, butanol, pentanol o los alcoholes dihídricos tales como propilenglicol, o alcoholes trihídricos tales como glicerol.

La frase "ésteres de ácidos grasos C_8-C_{22} y alcoholes C_2-C_6 farmacéuticamente aceptables" se refiere a dichos ésteres e incluye, además, aceites vegetales. Los ácidos grasos C_8-C_{22} comprenden ácidos grasos que tienen de 8 a 22 átomos de carbono (por ejemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 o 22 átomos de carbono) tales como, por ejemplo, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico o ácido oleico. Los alcoholes C_2-C_6 comprenden alcoholes que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, o 6 átomos de carbono), particularmente los alcoholes C_2-C_5 como se especifica en la presente descripción, así como también los homólogos con 6 átomos de carbono tales como hexanol, que incluyen, además, dioles y trioles, tales como etanol, isopropanol, propilenglicol, y glicerol.

Los ejemplos de ésteres de ácidos grasos C_8-C_{22} y alcoholes C_2-C_6 incluyen miristato de isopropilo, palmitato de

isopropilo y estearato de isopropilo. Los ejemplos de aceites vegetales son aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de ricino y aceite de oliva.

El término "no acuosa (o sustancialmente no acuosa)" como se usa en la presente descripción significa que la solución no contiene agua.

El término "v/v" se refiere a volumen por volumen, y "p/v" a peso por volumen. El término "aproximadamente", cuando se usa con relación a un valor numérico, tiene el significado generalmente entendido en la técnica relevante. En ciertas modalidades, el término "aproximadamente" puede omitirse o puede interpretarse como el valor numérico ± 10 %; o ± 5 %; o ± 2 %; o ± 1 %.

La solución de la presente invención se administra por vía oromucosal. Esto significa que la solución en una dosis o volumen específico se administra a la cavidad oral y la sustancia farmacéutica activa se absorbe posteriormente a través de una o más de las membranas oromucosales (lingual, sublingual, bucal, gingival, y palatal).

Convenientemente, las soluciones de la invención pueden autoadministrarse por el paciente o administrarse por un médico, cuidador o enfermera.

Las soluciones pueden administrarse en una administración única o múltiple, lo que significa que una cantidad de dosis determinada de estradiol se administra de una vez o en una o más subdosis. Por ejemplo, puede administrarse una inhalación de una solución en aerosol, que representa la dosis completa deseada, o puede administrarse una, dos o más inhalaciones de una dosis más pequeña, preferentemente, poco después de la otra.

En modalidades particulares de esta invención, las soluciones contienen 0,01-0,9 % (p/v), o de 0,05-0,8 % [p/v], o de 0,1-0,7 % (p/v), o de 0,2-0,6 % (p/v), o de 0,3-0,5 % (p/v), o de 0,1-0,4 % [p/v], o de 0,1-0,3 % (p/v) de estradiol o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este.

Típicamente, la cantidad de estradiol que se administra puede determinarse después de medir las concentraciones séricas de estradiol. En dependencia de los resultados de estas mediciones, el médico puede decidir prescribir una solución estradiol de menor o mayor concentración y/o el régimen de dosificación puede adaptarse individualmente en la dosis como tal, o el volumen de las administraciones, o el número de administraciones, o la frecuencia de las administraciones diarias.

En modalidades particulares de esta invención, la solución contiene de 5-30 % (v/v), o de 10-30 % (v/v), o de 5-25 % (v/v), o de 10-25 % (v/v), o de 15-25 % (v/v) del alcohol C_2-C_5, preferentemente, etanol.

En las soluciones de la presente invención que contienen etanol, cuando está presente en una concentración de al menos 10 % (v/v), el etanol no sólo actúa como disolvente, sino también como un conservante antimicrobiano eficaz. Esto es ventajoso ya que hace que el uso y la inclusión de otros conservantes en tales soluciones sea superfluo.

En una modalidad, las soluciones contienen de 5-40 % (v/v), o de 5-35 % (v/v) del alcohol C_2-C_5. Las soluciones con concentraciones de etanol superiores a 30 % (v/v) pueden provocar irritación u otros efectos secundarios, pero estos pueden aliviarse mediante la adición de determinados ingredientes.

En modalidades particulares de esta invención, la solución contiene de 70-95 % (v/v) de un éster de un alcohol C_{2-6} y un ácido graso C_{8-22}, o de 75-90 % o de 80-8 % de estos ésteres.

Como se mencionó anteriormente, las soluciones de la invención pueden administrarse en una cantidad predeterminada en un número de administraciones, ya sea en un punto en el tiempo o en más puntos en el tiempo, seleccionados de manera que los niveles resultantes de estradiol en suero sanguíneo imiten los niveles normales durante todo el día. Por lo tanto, las soluciones de la invención pueden administrarse en una cantidad predeterminada y en un número de administraciones, ya sea en un punto en el tiempo o en más puntos en el tiempo, para aumentar los niveles séricos de estradiol hasta los valores normales, particularmente, hasta niveles que son mayores que 20 pg/ml, o niveles séricos que se encuentran en el intervalo de 10-500 pg/ml, 50-100 pg/ml, o 100-500 pg/ml. En una modalidad, dichos niveles séricos se mantienen durante más de 3 horas, preferentemente, se mantienen a un nivel mayor que 20 pg/ml durante 3 horas.

Las soluciones de la invención pueden administrarse una vez o múltiples veces al día todos los días, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis veces al día. Particularmente, pueden administrarse múltiples administraciones en períodos de tiempo regulares, por ejemplo, cada una hora o cada dos, tres, o cuatro horas.

En una modalidad, la dosis puede administrarse de forma intermitente en un periodo de tiempo que está en el intervalo

de 1 a 4 horas, particularmente a intervalos de tiempo iguales, por ejemplo, a intervalos de aproximadamente 1, o 2, o 3, o 4 horas.

La solución puede administrarse en 1-6 administraciones al día, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 administraciones al día, o en 1-4 administraciones al día, o en 1-2 administraciones al día.

Las soluciones de la invención pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, mediante un aerosol o como gotas. Los dispositivos que pueden usarse son recipientes (estériles o no estériles) de múltiples dosis o de dosis unitaria o dispositivos para gotas o aerosoles de múltiples dosis o de dosis unitaria o cualquier otro recipiente o lápiz a partir del cual puede transferirse un volumen específico de, por ejemplo, 25 µl, 50 µl, etc. a la cavidad oral. Los dispositivos para administrar las soluciones de estradiol de la invención incluyen botellas de vidrio con un dispositivo de pulverización, sino cualquier otro dispositivo (con o sin el uso de propelentes) para la administración de volúmenes en el intervalo de 25 µl a 120 µl, por ejemplo, 25 µl, 50 µl, 70 µl, 90 µl, 100 µl o 120 µl. Cuando se usa un aerosol, cualquier tipo de dispositivo conocido en la técnica que tenga una capacidad en el intervalo de aproximadamente 25-200 µl por dosis (o inhalación), por ejemplo, aproximadamente 50, 75, 100, 125, 150, 175 µl. Los dispensadores de gotas o los lápices dosificadores también pueden ser adecuados para administrar las soluciones a la cavidad oral del paciente.

En ciertas modalidades, la solución de la presente invención comprende por volumen de dosificación administrado, por ejemplo, por gotas, lápiz dosificador, o aerosol, una dosis de estradiol en el intervalo de 10-300 µg de estradiol, tal como 25-300 µg de estradiol, por ejemplo, 50-300 µg de estradiol. Típicamente, la dosis por dosis comprende 10-200 µg de estradiol, tal como 10-100 µg de estradiol o 25-100 µg de estradiol. Como una dosis diaria pueden administrarse cantidades totales de 100-600 µg de estradiol, preferentemente, 100-300 µg de estradiol.

Esta invención se refiere, además, al uso de una solución de estradiol, como se especifica en la presente descripción, en el tratamiento de los niveles de estradiol disminuidos en una mujer mediante la administración por vía oromucosal de una cantidad predeterminada de dicha solución, lo que provoca un aumento controlado de los niveles de estradiol en suero sanguíneo que es proporcional a la cantidad de estradiol administrado.

El aumento controlado de los niveles séricos de estradiol puede ser entre aproximadamente 150-300 pg/ml por cada 0,05 mg de estradiol administrado, o entre aproximadamente 75-150 pg/ml por cada 0,025 mg de estradiol administrado.

El régimen de dosificación con las soluciones de estradiol de esta invención puede evitar la administración de grandes dosis que provocan de esta manera un nivel máximo de estradiol, muy por encima de los niveles normales. El presente régimen de dosificación evita los efectos secundarios locales asociados con las administraciones nasales frecuentes, tales como irritación local, prurito, rinorrea, estornudos y hemorragias nasales. Además, con las soluciones de esta invención pueden administrarse dosis más bajas en comparación con las formulaciones acuosas de estradiol y ciclodextrina, particularmente la formulación Aerodiol™.

El régimen de dosificación para la administración de estradiol de la invención proporciona un perfil farmacocinético fisiológico cercano a los niveles plasmáticos normales de estradiol. Por otra parte, el régimen de dosificación de la invención muestra niveles máximos de estradiol más bajos, a la vez que mantiene los niveles de estradiol más altos por debajo de 500 pg/ml, y evita los niveles séricos máximos elevados observados con la administración de formulaciones nasales.

El presente régimen de dosificación de estradiol (1) suministra una biodisponibilidad similar o mejor que la administración nasal, (2) proporciona una forma de dosificación de manera que la dosis puede individualizarse, (3) con una frecuencia de dosificación flexible y (4) ofrece un mejor cumplimiento del paciente.

En otra modalidad, las soluciones de la invención comprenden una sustancia farmacéutica activa adicional, tal como progesterona u otro compuesto progestágeno, por ejemplo, en un intervalo de 0,1-5 % (p/v), 0,5-4 % (p/v), 1-3 % (p/v) o 1,5 %-2,5 % (p/v).

En algunas modalidades, el disolvente en las soluciones de la invención puede consistir en o consistir esencialmente en 5-30 % (v/v) de un alcohol C_2-C_5 y 70-90 % (v/v) de un éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22}. En otras modalidades, en las soluciones de la invención el disolvente puede consistir en o consistir esencialmente en 0,01-0,9 % (p/v) de estradiol o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, 5-30 % (v/v) de un alcohol C_2-C_5 y 70-90 % (v/v) de un éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22}.

Además, las soluciones de la invención también pueden incluir un edulcorante o un agente saborizante, por ejemplo, en una concentración de 1-5 % (p/v). Los ejemplos de edulcorantes o agentes saborizantes pueden encontrarse en la literatura farmacéutica. Por ejemplo, puede añadirse sacarina a las soluciones. Cualquiera de los ingredientes que se

añaden se encuentran, preferentemente, en la lista de productos químicos GRAS (generalmente considerados seguros) usados en las preparaciones farmacéuticas y los permitidos actualmente en formulaciones tópicas y parenterales.

En otras modalidades, la solución de la presente invención puede contener, además, antioxidantes, potenciadores de la viscosidad, moduladores de la viscosidad, tensioactivos y excipientes que regulan la adhesión de la solución a las membranas mucosas de la cavidad oral. Todos estos excipientes se conocen de la literatura farmacéutica (por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ra edición, PA Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Un propelente puede añadirse cuando la solución se adapta para el suministro en forma de aerosol. Los propelentes adecuados incluyen los clorofluorocarbonos que contienen hidrógeno, fluorocarbonos que contienen hidrógeno tales como heptafluoroetano, dimetilfluoropropano, tetrafluoropropano, butano, isobutano, éter dimetílico, éter dietílico y cualquier otro de los propelentes CFC y los que no son CFC. Un propelente preferido es 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a).

La presente invención se refiere a una solución de estradiol para su uso en el tratamiento de los niveles de estradiol disminuidos en un sujeto femenino mediante la administración por vía oromucosal de una cantidad predeterminada de dicha solución, en una administración única o múltiple, en uno o más puntos en el tiempo, dicha cantidad representa una dosis de 0,01-0,3 mg de estradiol, lo que provoca de esta manera un aumento de los niveles séricos de estradiol que es proporcional a la cantidad de estradiol administrado.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una solución de estradiol, como se especifica en la presente descripción, para tratar, aliviar, mitigar o prevenir una afección física en un sujeto femenino provocada por niveles sanguíneos endógenos de estradiol deficientes (insuficientes), tales como dolores de cabeza, náuseas, depresión, síntomas vasomotores (sofocos), síntomas de atrofia urogenital, pérdida de la libido, disminución de la densidad mineral ósea, osteoporosis o aumento del riesgo o la incidencia de fracturas óseas.

En una modalidad preferida de la invención, el sujeto femenino a tratar es una mujer con un nivel de estradiol deficiente (demasiado bajo), que es común durante la menopausia y la posmenopausia. En las mujeres en edad reproductiva, los niveles normales de estradiol se encuentran en el intervalo de 100-500 pg/ml durante diferentes partes del ciclo menstrual. En el inicio de la menopausia, los niveles de estradiol son menores que 100 pg/ml y a finales de la menopausia disminuyen a 10-20 pg/ml. Los intervalos de valores de niveles normales de estradiol por debajo de 100 pg/ml pueden asociarse con los sofocos, y pueden ser señal de la menopausia. La menopausia es el fin de la menstruación, que es el resultado de una producción reducida de estrógenos. Durante la menopausia el número de folículos disminuye por debajo de un determinado umbral, los ovarios ya no pueden producir folículos maduros y hormonas sexuales. Como consecuencia, la capacidad de reproducirse termina con la menopausia. La edad promedio en la que las mujeres atraviesan por la menopausia es de aproximadamente 45-50 años. Debido a que la esperanza de vida se hace más larga, ahora las mujeres pueden esperar encontrarse durante una gran parte de su vida en la etapa posmenopáusica.

En una modalidad adicional de la invención, el sujeto femenino a tratar con la solución de estradiol de acuerdo con la invención es una mujer histerectomizada. Después de la histerectomía total con extirpación de ambos ovarios, la producción hormonal de estrógenos (estradiol) y progestágenos (progesterona) se detiene por completo.

En mujeres con un endometrio intacto el uso de la monoterapia con estradiol estimula la proliferación del endometrio. Es importante darse cuenta de que el efecto opuesto de la progesterona, que detiene la proliferación del endometrio, también está ausente en las mujeres posmenopáusicas. Dado que la hiperplasia del endometrio es un factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de endometrio, el endometrio de las mujeres sometidas a monoterapia con estradiol debe protegerse mediante la coadministración de un progestágeno, de forma continua o en un régimen de dosificación cíclico.

Por lo tanto, puede ser ventajoso usar una solución de progesterona para la coadministración por vía oromucosal en mujeres posmenopáusicas en combinación con las soluciones de estradiol de la presente invención. Tal solución de progesterona puede ser, por ejemplo, una solución que contiene 0,1-5 % (p/v) de progesterona en un disolvente que comprende 10-30 % (v/v) de un alcohol C_2-C_5 y 70-90 % (v/v) de un éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22}, por ejemplo, una solución de etanol y miristato de isopropilo. En modalidades particulares, dicha solución contiene 0,5-4 % (p/v), o 1-3 % (p/v) de progesterona.

Los niveles séricos de progesterona de 5 a 30 ng/ml (15-90 nmol/l) se consideran representativos de los niveles de progesterona en la fase lútea, pero en la literatura también puede encontrarse niveles de 2-20 ng/ml (6-60 nmol/l). No se conocen los niveles específicos necesarios para proporcionar una protección endometrial adecuada a la terapia de reemplazo de estrógeno en mujeres posmenopáusicas, pero se espera que sean de aproximadamente 2 ng/ml y superiores.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una formulación en forma de una solución como se describe en la presente descripción, que comprende una solución no acuosa de progesterona en una concentración de 0,1-5 % para la administración por vía oromucosal. Mediante la administración de una cantidad predeterminada de dicha solución, en una administración única o múltiple, en uno o más puntos en el tiempo, dicha cantidad, que representa una dosis de 0,1-3 mg de progesterona, es posible obtener un aumento de los niveles séricos de progesterona que es proporcional a la cantidad de progesterona administrada. El aumento del nivel sérico de progesterona puede ser de aproximadamente 0,3-2 ng/ml por 0,1 mg de progesterona (o aproximadamente 1-6 nmol/l por 0,1 mg de progesterona).

Las modalidades de esta invención se refieren, por ejemplo, a soluciones oromucosales de progesterona al 1,5 % (p/v) que comprenden 150 mg de progesterona, 3,0 ml de etanol, y 7,0 ml de miristato de isopropilo. 100 µl de estas soluciones representa 1,5 mg de progesterona, 50 µl representa 0,75 mg, mientras que 25 µl representa 0,375 mg de progesterona.

Otras modalidades se refieren a soluciones líquidas que contienen progesterona disuelta en disolventes que comprenden etanol y/u otros alcoholes C_2-C_5 y ésteres de alcohol isopropílico y/u otros alcoholes C_2-C_6 y ácidos grasos C_8-C_{22}.

Tales formulaciones pueden administrarse independientemente de la administración de estradiol, o al mismo tiempo.

Las composiciones en forma de una solución que contiene tanto estradiol como progesterona pueden ser productos útiles para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con un endometrio intacto y tales composiciones pueden ser, además, productos anticonceptivos útiles.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una solución no acuosa (o sustancialmente no acuosa) que contiene 0,01-0,9 % (p/v) de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, y 0,1 a 5 % (p/v) de progesterona, 10-30 % (v/v) o 5-40 % (v/v) de un alcohol C_2-C_5, y 70-90 % (v/v) o 60-95 % (v/v) de un éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22}, para el tratamiento de una mujer con niveles de estradiol reducidos, o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una mujer con niveles de estradiol reducidos, mediante la administración por vía oromucosal de una dosis de dicha solución, dicha dosis contiene 0,01-0,3 mg de estradiol o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, y contiene, además, 0,1-3 mg de progesterona, en administración única o múltiple, en uno o más puntos en el tiempo.

Otro aspecto se refiere a una solución no acuosa (o sustancialmente no acuosa) que contiene 0,01-0,9 % (p/v) de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, y 0,1 a 5 % (p/v) de progesterona, 10-30 % (v/v) de un alcohol C_2-C_5, y 70-90 % (v/v) de un éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22}.

Una modalidad se refiere a una solución no acuosa (o sustancialmente no acuosa) que contiene 0,01-0,9 % (p/v) de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, y 0,1 a 5 % (p/v) de progesterona, 10-30 % (v/v) de etanol, y 70-90 % (v/v) de miristato de isopropilo.

La invención se refiere, además, a un producto que comprende o contiene una solución de estradiol, como se especifica en la presente descripción, y una solución de progesterona, como se describe en la presente descripción, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento de una mujer con niveles de estradiol reducidos.

Las soluciones de la presente invención son superiores en la mejora de la absorción oromucosal de estradiol. La presente invención consiste en una solución que se encuentra completamente libre de agua, contiene etanol en miristato (o palmitato) de isopropilo, y todos estos componentes contribuyen a que la eficiencia de la absorción oromucosal y la biodisponibilidad total de estradiol sean, sorprendentemente, dos veces mejores que en la administración por vía oromucosal de Aerodiol™.

La invención se ilustra en los ejemplos, no limitantes, siguientes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:Aerosol de estradiol al 0,3 %
Estradiol 30 mg
Etanol 2 ml
Miristato de isopropilo 8 ml
100 µl=300 ng
50 µl=150 µg

25 µl=75 µg

Ejemplo 2:Aerosol de estradiol al 0,2 %
Estradiol 20 mg
Etanol 1,5 ml
Miristato de isopropilo 8,5 ml
100 µl= 200 µg
50 µl=100 µg
25 µl=50 µg

Ejemplo 3:Aerosol de estradiol al 0,1 %
Estradiol 10 mg
Etanol 1 ml
Palmitato de isopropilo 9 ml
100 µl=100 µg
50 µl=50 µg
25 µl=25 µg

Ejemplo 4:Aerosol de estradiol al 0,05 %
Estradiol 5 mg
Etanol 2 ml
Palmitato de isopropilo 8 ml
100 µl=50 µg
50 µl=25 µg
20 µl=10 µg

Ejemplo 5:Aerosol de estradiol al 0,4 %
Estradiol 40 mg
Etanol 1,5 ml
Miristato de isopropilo 8,5 ml
100 µl=400 µg
50 µl=200 µg
25 µl=100 µg

Ejemplo 6: Niveles de estradiol tras la administración de soluciones de la invención.
Los intervalos de los niveles normales de estradiol se expresan en ng/l o pg/ml de estradiol (272 ng/l = 272 pg/ml = 1 nmol/l).

En las mujeres en edad reproductiva, los niveles normales de estradiol se encuentran en el intervalo de 100-500 pg/ml durante diferentes partes del ciclo menstrual.

En el inicio de la menopausia, los niveles de estradiol son menores que 100 pg/ml y a finales de la menopausia disminuyen a 10-20 pg/ml. Los intervalos de valores de niveles normales de estradiol por debajo de 100 pg/ml pueden asociarse con los sofocos, y pueden ser señal de la menopausia.

Estos experimentos se llevaron a cabo en casos individuales en mujeres posmenopáusicas. Los niveles séricos de estradiol se midieron 30 minutos (entre 25-35 minutos) después de la administración de varias dosis de estradiol (mediante la administración de los aerosoles bucales descritos en los ejemplos 1 y 3). Resultados:

Estradiol-dosis	Formulación	Nivel de estradiol	Aumento por 10 µg
5 µg	(ejemplo 3)	101 pg/ml	40 pg/ml
150 µg	(ejemplo 1)	715 pg/ml	48 pg/ml
75 µg	(ejemplo 1)	339 pg/ml	45 pg/ml
150 µg	(ejemplo 1)	704 pg/ml	47 pg/ml
100 µg	(ejemplo 3)	412 pg/ml	41 pg/ml
75 µg	(ejemplo 3)	302 pg/ml	40 pg/ml

Se encontró que el aumento del nivel sérico de estradiol por dosis de 10 µg de estradiol varía entre aproximadamente 40-50 pg/ml. Por ejemplo, el aumento es de aproximadamente 700 pg/ml por dosis de 150 µg de estradiol.

Estos niveles se compararon con los niveles de la literatura logrados con Aerodiol™ nasal, que es una solución acuosa de un complejo de ciclodextrina y estradiol. El nivel sérico máximo medio (Cmáx) obtenido con Aerodiol™ es aproximadamente 1400 pg/ml después de una dosis de 300 µg de estradiol, administrada como 2 aerosoles nasales de 150 µg (uno en cada fosa nasal), y este nivel es entre 600-800 pg/ml después de un solo aerosol nasal de 150 µg de estradiol (Devissaguet y otros Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinetics 1999;24:265-271).

Los niveles séricos de estradiol obtenidos tras la administración por vía oromucosal de las soluciones de la presente invención son muy similares, lo que indica que la cantidad de estradiol absorbida del aerosol oromucosal en la cavidad oral es similar a las cantidades de estradiol absorbidas en la nariz tras la administración nasal del producto Aerodiol™.

Sin embargo, las características publicadas del producto Aerodiol™ describen, que cuando se toma Aerodiol™ (en mujeres con una nariz tapada) por la vía oromucosal, la absorción de estradiol, y por tanto la Cmáx y el AUC se reducen a 50 %. Las mujeres con una nariz tapada tienen que tomar una cantidad doble del aerosol Aerodiol™. Esto significa que el estradiol de las soluciones de la presente invención se absorbe a través de la vía oromucosal dos veces mejor, lo cual es un resultado sorprendente (Tabla 1).

Tabla 1:Comparación de AUC y Cmáx con el uso de una dosis similar de estradiol

Formulación	AUC	Cmáx
Aerodiol™ tomado como aerosol nasal		
(acuoso)	100 %	100 %
Aerodiol™ tomado como aerosol oromucosal		
(acuoso)	50%	50%
Aerosol oromucosal de estradiol		
(presente invención, no acuosa)	100 %	100 %

En otros experimentos 4 mujeres posmenopáusicas recibieron como un aerosol bucal 2x 25 µl de estradiol al 0,2 % (ejemplo 2), lo que representa una dosis de 100 µg de estradiol. Los niveles séricos de estradiol durante 3 horas fueron los siguientes (Tabla 2):

Tabla 2

Tiempo en minutos	Nivel de estradiol medio en pg/ml	Desviación estándar (SD) en pg/ml
0	45	(40)
10	285	(85)
15	416	(114)
30	483	(98)
40	468	(61)
60	364	(48)
90	275	(46)
120	172	(38)
180	120	(32)

Conclusiones:

Los resultados muestran que el nivel de estradiol medio se mantiene por encima de 100 pg/ml durante más de 3 horas, lo que indica que un régimen de dosificación que comprende una dosis de 100 µg de estradiol administrada por vía oromucosal, con el uso de una botella de pulverización que contiene la solución de la presente invención (ejemplo 2), protege a las mujeres de los sofocos durante más de 3 horas, los cuales se asocian con niveles por debajo de 100 pg/ml. Esta protección sería aún más prolongada si los sofocos se asocian con niveles de estradiol por debajo de 50 pg/ml.

Además, cuando una dosis oromucosal de 100 µg de estradiol se haya administrado 2-4 veces al día, con un intervalo de dosificación de 3-4 horas, durante la mayor parte del día, las mujeres estarán protegidas de los sofocos, asociados con niveles de estradiol por debajo de 50 o 100 pg/ml

Los resultados proporcionan, además, pruebas de que el AUC (área bajo la curva de los niveles séricos) medida después de dos, tres o cuatro administraciones de estradiol por vía oromucosal de, respectivamente, 150 µg, 100 µg y 75 µg es aproximadamente similar al AUC total después de la aplicación de estradiol nasal de 300 µg de estradiol nasal (Aerodiol™). Esto indica que el aerosol de estradiol oromucosal descrito en la presente invención es bioequivalente al producto nasal Aerodiol™ aprobado por las autoridades reguladoras en Europa en 2001.

Reivindicaciones

1. Una solución no acuosa que contiene 0,01-0,9 % (p/v) de estradiol, o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, 5-30 % (v/v) de un alcohol C_2-C_5 y 70-95 % (v/v) de un éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22}, para su uso en el tratamiento de una hembra humana con niveles de estradiol reducidos, mediante la administración por vía oromucosal de una dosis de dicha solución 1-6 veces al día, dicha dosis contiene 0,01-0,3 mg de estradiol o una cantidad equivalente de un hidrato o un éster farmacéuticamente aceptable de este, en donde la solución se administra por aerosol, en gotas, o mediante un lápiz dosificador.

2. La solución de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis comprende aproximadamente 10-500 µl de la solución de estradiol.

3. La solución de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicha dosis se administra de forma intermitente a un intervalo en el intervalo de 1 a 4 horas.

4. La solución de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de los síntomas provocados por la insuficiente producción endógena de estrógeno, tales como dolores de cabeza, náuseas, síntomas vasomotores (sofocos), síntomas de atrofia urogenital, disminución de la densidad mineral ósea, osteoporosis y aumento del riesgo o la incidencia de fracturas óseas.

5. La solución de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende 10-30 % (v/v) de dicho alcohol y 70-90 % (v/v) de dicho éster.

6. La solución de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el éster del ácido graso C_8-C_{22} y el alcohol C_2-C_6 es miristato de isopropilo y el alcohol C_2-C_5 es etanol.

7. La solución de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la solución contiene 10-30 % de etanol (v/v).

8. La solución de la reivindicación 7, que comprende 0,01-0,9 % de estradiol (p/v), 10-30 % (v/v) de etanol (v/v) y 70-90 % (v/v) de miristato de isopropilo.

9. La solución de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la relación de los volúmenes del alcohol C_2-C_5 y el éster de un alcohol C_2-C_6 y un ácido graso C_8-C_{22} es 30:70, 25:75, 20: 80, 15:85, o 10-90 % (v/v).