(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 694 582**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/385 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01)
A61K 36/82 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2012** **PCT/EP2012/051423**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012** **WO12104241**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2012** **E 12703265 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018** **EP 2648721**

(54) Título: **Combinaciones de inhibidores de aromatasa y antioxidantes**

(30) Prioridad:

31.01.2011 DE 102011003407
31.01.2011 US 201161437757 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.12.2018

(73) Titular/es:

LUCOLAS-M.D. LTD. (100.0%)
69 Great Hampton Street
Birmingham B18 6EW, GB

(72) Inventor/es:

SCHMIDT, ALFRED

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 694 582 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

Combinaciones de inhibidores de aromatasa y antioxidantes

La invención se refiere a un medicamento farmacéutico para uso en una profilaxis o terapia de tumores benignos en personas.

Las enfermedades dependientes de hormonas sexuales presentan una elevada prevalencia en la población. Por ejemplo, el cáncer de mama es la enfermedad cancerosa diagnosticada más frecuentemente en las mujeres europeas. Se calculan 350.000 nuevos casos cada año, mientras que en el mismo período fallecen por cáncer de mama 130.000 mujeres (ENCR Cancer Fact Sheets, vol. 2, diciembre de 2002). Así pues, 26,5% de todas las enfermedades cancerosas son cáncer de mama; 17,5% de todos los fallecimientos causados por cáncer están causados por cáncer de mama.

En el caso individual, la terapia depende de la categorización del tumor, por ejemplo, del estadio en que se encuentra la enfermedad, o de la biología del tumor, por ejemplo, de la expresión de receptores hormonales por las células tumorales. La expresión de receptores de estrógeno (RE) o de receptores de progesterona (RP) permite una terapia con fármacos (por ejemplo, en forma de terapia adyuvante tras una mastectomía) con el antagonista estrogénico tamoxifeno (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. N Engl J Med 1988; 319: 1681-1692).

Otro planteamiento terapéutico, que se sigue sobre todo en el caso de mujeres posmenopáusicas, consiste en la inhibición selectiva de la aromatasa. La enzima aromatasa cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos. En la posmenopausia, esta reacción tiene lugar casi por completo en los tejidos diana periféricos, donde el estrógeno allí sintetizado ejerce su efecto localmente, es decir, en la célula. Este proceso puede describirse mediante el concepto denominado "intracrinología" (Labrie F., Molecular and Cellular Endocrinology 1991; 78: C113-C118; y también Labrie F., Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism 2007, vol 3, n.º 8; véase asimismo la Figura 3). Numerosos estudios sustentan la eficacia de inhibidores de aromatasa en la terapia del cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas con tumores positivos a RE (artículo de revisión: Nordman *et al.*, MJA 2005; 183: 24-27; Campos SM, The Oncologist 2004; 9: 126-136, Lake DE y Hudis C, Cancer Control 2002; 9: 490-498).

A pesar de los éxitos que se han logrado en la terapia mediante el empleo de inhibidores de aromatasa, el diagnóstico de cáncer de mama sigue siendo potencialmente mortal y sigue existiendo la necesidad de una terapia mejorada contra el cáncer de mama.

Por otra parte, además del cáncer de mama existe una serie de otras enfermedades cuyo origen y curso dependen de hormonas sexuales, y para cuya terapia y profilaxis se necesitan medicamentos eficaces y seguros, y el uso de los mismos.

Es misión de la presente invención posibilitar un concepto terapéutico eficaz para la profilaxis y terapias de la enfermedad dependiente de hormonas sexuales "tumores benignos". Esta misión se cumple mediante la presente invención tal como se define en la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes correspondientes se exponen realizaciones.

La presente invención se refiere a un medicamento farmacéutico que comprende un inhibidor de aromatasa y un antioxidante distinto del inhibidor de aromatasa como sustancias activas para uso en una profilaxis o terapia de tumores benignos en personas, en donde el medicamento se aplica tópicamente en la piel, y en donde el inhibidor de aromatasa es un inactivador esteroideo de aromatasa seleccionado del grupo consistente en 4-hidroxiandrostenodiona, exemestano, 4-acetoxiandrostenodiona, 5-α-androst-3-en-17-ona y 3-α,4-α-epoxi-5-α-androstan-17-ona, y en donde el antioxidante se selecciona del grupo consistente en flavonoides; carotenoides; esteroides; ácido α-lipoico y extracto de té verde que contiene polifenoles. Además, en un modo de realización especialmente preferido, la invención se refiere a una composición que contiene 4-hidroxiandrostenodiona como inactivador esteroideo de aromatasa y ácido α-lipoico como antioxidante. Es asimismo apropiada para el tratamiento de tumores benignos la combinación del inactivador esteroideo de aromatasa exemestano y extracto de té verde que contiene polifenoles.

En el contexto de la invención, se emplea un medicamento farmacéutico para la terapia o profilaxis de tumores benignos. Se combina en el mismo un inactivador esteroideo de aromatasa, seleccionado del grupo consistente en 4-hidroxiandrostenodiona, exemestano, 4-acetoxiandrostenodiona, 5-α-androst-3-en-17-ona y 3-α,4-α-epoxi-5-α-androstan-17-ona, con un antioxidante seleccionado del grupo consistente en flavonoides; carotenoides; esteroides; ácido α-lipoico y extracto de té verde que contiene polifenoles. En la combinación se refuerzan de manera significativa y sobreproporcional los efectos positivos. El concepto terapéutico según la invención prevé que el inactivador de aromatasa según la invención desarrolle un efecto especial debido al empleo simultáneo del antioxidante según la invención. Se cree que el antioxidante en la combinación específica refuerza la eficacia profiláctica o terapéutica del inactivador esteroideo de aromatasa y que se da una colaboración sinérgica. En el contexto de la presente invención, los antioxidantes actúan en el organismo en calidad de lo que se denomina captadores de radicales, es decir, desactivan los radicales altamente reactivos inducidos por agentes nocivos exógenos (por ejemplo, nicotina o alcohol) y de manera endógena.

En el tratamiento, que no es conforme a la invención, del cáncer de mama el efecto positivo de la combinación es manifiestamente selectivo contra las células cancerosas, lo que da como resultado una disminución del crecimiento y la regresión (apoptosis) del tumor. Se cree que la selectividad está relacionada con la situación particular que se da en las células cancerosas, donde el estrés oxidativo es por lo general elevado (Szatrowski TP y Nathan CF, Cancer Res 1991, 51: 794-798). La colaboración especial o el mencionado efecto sinérgico de la combinación de un inhibidor de aromatasa con un antioxidante es aún más sorprendente, ya que hay indicios de que algunos agentes quimioterapéuticos actúan aumentando el estrés oxidativo en las células cancerosas y, por tanto, aumentan este por encima de un límite crítico y de ese modo ralentizan o detienen la proliferación del tumor (Yokomizo A. *et al.*, Cancer Res 1995, 55: 4293-4296; Ferlini C. *et al.*, Br J Cancer 1999, 79: 257-263; Trachootham *et al.*, Cancer Cell 2006, 10: 241-252). Por consiguiente, se hubiera esperado que la administración de un antioxidante junto con un agente quimioterapéutico no fuera útil, ya que el antioxidante reduciría el estrés oxidativo.

Sin embargo, en el marco de la presente invención se ha hallado, sorprendentemente, que la combinación del antioxidante según la invención con el inactivador de aromatasa según la invención, en el caso de tumores benignos tales como, por ejemplo, lipomas o lipomatosis tales como, por ejemplo, la enfermedad de Madelung, desarrolla un efecto significativo. Esto se también aplica a los tumores adiposos benignos, planos y de gran volumen, de la enfermedad de Madelung, que han retrocedido en muy poco tiempo. Se cree que en el caso de tumores benignos (de manera análoga a las células cancerosas, véase más arriba) la tasa de proliferación acrecentada y el metabolismo (oxidativo) incrementado asociado con esta son la base de la inesperada eficacia de la combinación según la invención de inhibidores de aromatasa y antioxidantes.

Mediante las dos sustancias activas o, respectivamente, componentes activos, contenidas en el medicamento, se influye obviamente en diferentes procesos e interacciones celulares de manera que el uso combinado de un inactivador de aromatasa según la invención por un lado, y un antioxidante según la invención por otro, conduce a un efecto sinérgico. La eficacia acrecentada de las sustancias activas en combinación posibilita también el uso de las sustancias activas individuales en dosis que sean inferiores a las de las monoterapias respectivas. De este modo se reducen o se evitan efectos secundarios indeseados, por ejemplo del inactivador esteroideo de aromatasa.

En el marco de la presente invención, "medicamento farmacéutico" significa que las sustancias activas o, respectivamente, componentes activos, individuales se administran, producen o proporcionan separadamente, por ejemplo en formas de administración o unidades de dosificación separadas, o bien como una composición combinada, por ejemplo en una aplicación o unidad de dosificación común, o en forma de un kit. En el contexto del medicamento según la invención, ambas sustancias activas se administran o, respectivamente, el medicamento se produce, en correspondencia a sus propiedades farmacológicas, de manera que sus efectos fisiológicos se desarrollan simultáneamente, en el mismo sentido y en el mismo lugar o, respectivamente, los intervalos temporales durante los cuales las sustancias activas individuales son fisiológicamente activas, se solapan. El sorprendente refuerzo mutuo de las sustancias activas conduce a una mejora de la eficacia del medicamento en la terapia y la profilaxis de los tumores benignos tales como lipomas o lipomatosis.

Se ilustrará con detalle la invención por medio de la siguiente descripción de realizaciones preferidas y de las figuras, pero sin limitar a las mismas el concepto general.

La Figura 1 no es conforme a la invención, y muestra el resultado de tratar con una combinación a una paciente aquejada de un tumor positivo a RE en la mama derecha. La Figura 1A muestra las mamografías, la Figura 1B el análisis de las medidas radiológicas del volumen tumoral al inicio del tratamiento y 29 días después.

La Figura 2 no es conforme a la invención, y muestra el resultado del tratamiento de otra paciente con un tumor positivo a RE en la mama izquierda. La Figura 2A muestra las mamografías, la Figura 2B el análisis de los resultados de las mediciones radiológicas del volumen tumoral al inicio del tratamiento y 14 días después.

La Figura 3 muestra el concepto preferido conforme al principio de la "intracrinología" y la correspondiente diana preferida de las aplicaciones según la invención.

Debido al efecto particular del uso del medicamento según la invención, su empleo entra en consideración, además, en el tratamiento o la profilaxis de tumores benignos. Gracias al uso del antioxidante en la combinación en el contexto de la invención, la invención es especialmente útil en la profilaxis y terapia de aquellas enfermedades o afecciones en las que tiene un efecto positivo una reducción del número de radicales libres en el organismo, pero especialmente en el órgano o, respectivamente, tejido, afectado. Mediante el empleo simultáneo y aditivo de un inactivador esteroideo de aromatasa, el uso según la invención es especialmente eficaz en el caso de la enfermedad dependiente de hormonas sexuales "tumores benignos".

Son enfermedades dependientes de hormonas sexuales todas las enfermedades y afecciones patológicas producidas por la acción de una o más hormonas sexuales, desencadenadas o influidas en su progresión por el desequilibrio de la producción local (extragonadal) de hormonas sexuales en el órgano afectado o el tejido afectado. Los factores influyentes y dianas relevantes de hormonas sexuales, especialmente en lo que se refiere a enzimas esteroidogénicas relevantes del tejido periférico ("intracrino"), que pueden estar relacionados con la profilaxis y terapia de enfermedades dependientes de hormonas sexuales según la invención, se apreciarán en la Figura 3, que

es una representación esquemática del papel de fuentes ováricas y adrenales de hormonas sexuales, que son particularmente típicas de mujeres posmenopáusicas, pero que aquí se pretende que ilustren los casos de aplicación preferidos de la presente invención. Análogamente a la situación tras la menopausia, en el tejido diana periférico "intracrino" se generan localmente estrógenos y andrógenos (véase la mitad inferior de la Figura 3). Si se producen localmente y se vierten a la circulación cantidades pequeñas de testosterona, se origina un efecto inhibidor (-) sobre la secreción cerebral con respecto a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (véase la mitad superior de la Figura 3). Por otra parte, las glándulas adrenales liberan dehidroepiandrosterona (DHEA), así como cortisol, que reducen a su vez la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que de lo contrario estimularía el nivel de adrenocorticotropina (ACTH). En los tejidos diana periféricos específicos se transforma DHEA en andrógenos y/o estrógenos, conforme al concepto de "intracrinología". Solo pequeñas cantidades de estas hormonas sexuales formadas periféricamente llegan a la circulación sistémica. De este modo, la aplicación según la invención puede intervenir realmente y de manera muy eficaz en el tejido diana periférico, y de este modo de manera particularmente local y sobre todo a través de la aplicación tópica.

La invención se refiere a un medicamento farmacéutico para el uso según la reivindicación 1.

En combinación con una terapia antiandrogénica, por ejemplo inhibidores de la 5-alfa-reductasa, análogos de LH-RH o bloqueantes de receptor de andrógeno, también se pueden tratar con particular éxito la hipertrofia prostática y el cáncer de próstata. El crecimiento de la próstata depende de las hormonas sexuales tanto en individuos sanos como en la situación especial del carcinoma de próstata. Se sabe, además, que el equilibrio hormonal local, es decir, la interacción de estrógenos y andrógenos en el tejido diana, tiene una considerable importancia para el cáncer de próstata (Kelloff *et al.*, Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 1998; 7: 65-78).

Terapéuticamente, el uso de un antioxidante en combinación con un inhibidor de aromatasa es particularmente eficaz en enfermedades o afecciones cuyo origen o progresión están influenciados por estrógenos o por sus precursores o derivados. En especial, se ha demostrado el efecto positivo de inhibidores de aromatasa en aquellos tumores que expresan receptores de estrógeno (tumores positivos a RE) (artículo de revisión: Labrie F., Nature Clinical Practice 2007; 3: 584-593). Se cree que con el uso simultáneo de un inhibidor de aromatasa y un antioxidante se consigue la sinergia mediante la acción específica sobre diversos procesos fisiológicos.

En el contexto de la presente invención, los inactivadores esteroideos de aromatasa se seleccionan del grupo consistente en 4-hidroxiandrostenodiona, exemestano, 4-acetoxiandrostenodiona, 5-α-androst-3-en-17-ona y 3-α,4-α-epoxi-5-α-androstan-17-ona, y se distinguen –con independencia de su estructura– por la característica común de que inactivan eficazmente la aromatasa (artículo de revisión: Santen *et al.*, Endocrine Reviews 2009; 30: 343-375). La capacidad de una sustancia para inactivar aromatasa se puede determinar por métodos que el experto en la materia conoce. Por ejemplo, un ensayo radiométrico permite medir la actividad de aromatasa en un solo paso mediante la determinación de la liberación de tritio por un sustrato marcado con tritio (Thompson y Siiteri, Journal of Biological Chemistry 1974; 249: 5364-5372).

El grupo de los inhibidores de aromatasa es estructuralmente heterogéneo y abarca compuestos tanto esteroideos como no esteroideos. Entran en consideración para el medicamento en el contexto de la invención los inactivadores esteroideos de aromatasa 4-hidroxiandrostenodiona, exemestano, 4-acetoxiandrostenodiona, 5-α-androst-3-en-17-ona y 3-α,4-α-epoxi-5-α-androstan-17-ona. Son inhibidores no esteroideos de aromatasa, por ejemplo, anastrazol, letrozol y vorozol. Son inactivadores esteroideos de aromatasa 4-hidroxiandrostenodiona, exemestano, 4-acetoxiandrostenodiona, 5-α-androst-3-en-17-ona y 3-α,4-α-epoxi-5-α-androstan-17-ona. Otros ejemplos de inhibidores de aromatasa conocidos se enumeran en farmacopeas como la "Roten Liste".

Un antioxidante según la presente invención es un "captador de radicales", que atrapa radicales libres o detiene su influjo dañino en la célula. Según la presente invención, la administración de un antioxidante en combinación con un inactivador esteroideo de aromatasa contrarresta manifiestamente la aparición y el crecimiento de tumores benignos, ralentiza la proliferación de un tumor y/o provoca la reducción de la masa tumoral, a través de apoptosis. Estas propiedades tienen importancia decisiva tanto en la terapia y la profilaxis secundaria como en la profilaxis primaria del cáncer de mama o de próstata. Por un lado, se puede evitar la aparición primaria del tumor si se rebaja el potencial mutagénico por disminución del estrés oxidativo inducido de manera exógena (por ejemplo, por el consumo de nicotina o de alcohol) o endógena (por ejemplo, a causa de "productos de desecho" o metabolitos del metabolismo de los estrógenos). Por otro lado, durante la progresión de un tumor ya existente aparecen con frecuencia mutaciones adicionales, que incrementan la agresividad del tumor. En lo posible, la aparición de tales mutaciones adicionales y, por lo tanto, la progresión del tumor, se evitan o se ralentizan mediante el empleo de antioxidantes. Sobre todo, también se consigue una sinergia de antioxidante e inhibidor de aromatasa en la terapia tumoral por el hecho de que se inactivan los radicales libres, que también pueden imitar los efectos de los estrógenos (McLachlan, Environmental Health Perspectives 1993; 101: 386-387).

Aunque, como se ha explicado, su modo de acción en el contexto de la invención va en la misma dirección y es coherente, el grupo de los antioxidantes es muy heterogéneo estructuralmente. Las sustancias adecuadas en el contexto de la invención se seleccionan por su capacidad para evitar la oxidación de otras moléculas. El experto en la materia puede identificar un antioxidante por medio de métodos establecidos y publicados. Así, por ejemplo, la cantidad de radicales libres se puede medir mediante RPE (resonancia paramagnética electrónica) (Lo Scalzo,

EJEAFChe 2010; 9: 1360-1371). Se emplean para ello sustancias tales como, por ejemplo, 5,5-dimetil-1-pirrolina-N-óxido (DMPO) o 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH), que poseen una elevada afinidad hacia radicales libres y forman con ellos compuestos estables, que se pueden medir espectrométricamente. También se aplican métodos en los que se purifica cromatográficamente (por ejemplo, mediante HPLC) la sustancia a medir (Yamaguchi *et al.*, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 1998; 62: 1201-1204). En el contexto de la invención, se administran sustancias antioxidantes. Los antioxidantes administrados pueden ser sustancias de distintas clases químicas y de origen diverso. También puede tratarse de sustancias antioxidantes presentes en el organismo, pero cuya cantidad o, respectivamente, disponibilidad, se puede incrementar eficazmente mediante la administración adicional en el marco del medicamento según la invención, y/o eventualmente se las provee justamente en el lugar diana deseado mediante una aplicación adecuada. Los antioxidantes no enzimáticos comprenden, en particular, flavonoides (por ejemplo, proantocianidinas oligoméricas (OPC), antocianas o polifenoles tales como quercetina o catequina); vitaminas (por ejemplo, vitamina C, vitamina E); carotenoides (por ejemplo, beta-caroteno, licopeno, luteína); minerales (por ejemplo, cobre, manganeso, cinc, selenio); hormonas (por ejemplo, melatonina); esteroides (por ejemplo, cortisona); ubiquinonas; N-acetilcisteína; ácido α-lipoico; un extracto de té verde que contiene una composición eficaz como antioxidante de polifenoles, y opcionalmente también aminoácidos, sustancias minerales (elementos traza) y polisacáridos y, sobre todo, los polifenoles específicos con elevado efecto antioxidante epicatequina y epigalocatequina (por ejemplo, OM24®, disponible de Omnimedica, Suiza); y glutatión. Algunas enzimas cumplen la función de antioxidantes, y se les denomina antioxidantes enzimáticos, tales como, por ejemplo, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa. El antioxidante de la presente invención se selecciona del grupo consistente en flavonoides; carotenoides; esteroides; ácido α-lipoico y extracto de té verde que contiene polifenoles. En comparación con antioxidantes que posiblemente solo ocurren endógenamente o, eventualmente, solo se añaden de manera accidental o para otros fines, se puede asegurar según la invención, mediante el ajuste de cantidades adecuadas, el logro de un efecto terapéutico deseado. Preferiblemente, esto se garantiza por que la cantidad administrada intencionalmente de antioxidante es al menos 0,05% en peso, de manera más preferible al menos 0,1% en peso y en especial 0,5% en peso de la composición total, y/o por que se aplica específicamente de manera local, sobre todo por vía tópica-local, o eventualmente por vía pulmonar o nasal el antioxidante en el lugar de tratamiento deseado.

En un modo especial de realización, el antioxidante que se usa junto con un inactivador esteroideo de aromatasa es ácido α-lipoico (ácido 1,2-ditiolan-3-pentanoico) o extracto de té verde que contiene polifenoles, en especial OM24®. El ácido α-lipoico es activo tanto en las fases acuosas como en las fases lipídicas de las células. La sustancia se absorbe de manera excelente tanto gastrointestinalmente como a través de la piel. Esto abre diversas posibilidades de administración. En el organismo, el ácido α-lipoico es transformado rápidamente en ácido dihidrolipoico. El ácido dihidrolipoico regenera otros antioxidantes, también endógenos, como la vitamina C y la vitamina E, lo que puede conducir a otros efectos reforzados cuando se administra ácido α-lipoico. Por otra parte, el ácido α-lipoico induce la síntesis de glutatión en el tejido. Además, el ácido α-lipoico regenera glutatión a partir de disulfuro de glutatión.

En el contexto de la invención, el término "tratamiento" se refiere tanto a la terapia como a la profilaxis de la enfermedad dependiente de hormonas sexuales "tumor benigno". El uso según la invención del medicamento se emplea en la terapia y en la profilaxis de la enfermedad antes mencionada.

En el modo de realización según la invención, se aplican de manera tópica en la piel el inactivador esteroideo de aromatasa reivindicado y el antioxidante reivindicado. Esto se puede realizar en forma de un preparado combinado o también mediante la aplicación simultánea o secuencial, pero solapante en el tiempo, de ambas sustancias activas en forma de dos formas de presentación separadas. Como alternativa, las dos distintas sustancias activas se pueden administrar también por vías de aplicación diferentes, siempre que se asegure que tanto el inactivador esteroideo de aromatasa reivindicado como el antioxidante reivindicado ejerzan su acción simultáneamente, o bien la duración de la actividad de una sustancia se solape con la de la otra sustancia.

En el caso de la aplicación tópica (local) en la piel, se aplica una sustancia activa o ambas sustancias activas al tejido a tratar o bien sobre la zona de la piel que rodea el tejido a tratar, respectivamente, en vehículos adecuados (por ejemplo, cremas, pomadas, etc.). De este modo, la sustancia activa o las sustancias activas alcanzan directamente las células diana del tejido a tratar, es decir, sin desvío sistémico y sin paso por el hígado (efecto de primer paso). Las cantidades de sustancia activa y los intervalos de aplicación se seleccionan en este caso de manera que en lo posible no se alcance ningún nivel plasmático sistémico, sino únicamente concentraciones localmente activas. Esto presenta la ventaja de que, aparte del efecto directo inmediato, se pueden reducir o evitar efectos secundarios de la administración sistémica de la sustancia activa. Incluso en el caso de un tratamiento prolongado o una terapia a largo plazo (por ejemplo, en el uso profiláctico) se pueden evitar o limitar así efectos secundarios indeseados.

En un modo de realización especialmente preferido para la terapia tópica, el medicamento según la invención comprende ácido hialurónico. En este caso, el ácido hialurónico mejora la absorción de la sustancia activa o bien su difusión a través del estrato córneo, mientras que al mismo tiempo retiene la sustancia activa en la hipodermis y en el tejido adiposo (depósito) y posibilita de este modo la eficacia local o bien evita la distribución sistémica de la sustancia activa a través de la circulación sanguínea (Brown y Jones, JEADV 2005; 19: 308-318).

No es conforme a la invención una aplicación transdérmica de dosis correspondientes a través de la piel, para

conseguir niveles plasmáticos sistémicamente eficaces. En este caso, las proporciones cuantitativas dependen de las propiedades fisicoquímicas de las sustancias activas, de los intervalos entre aplicaciones y de las formulaciones que se utilizan. El experto en la materia puede adaptar el uso según la invención a la situación terapéutica o profiláctica respectiva.

En un modo de realización según la invención, se administran tópicamente a través de la piel inactivadores esteroideos de aromatasa tales como exemestano, 4-hidroxiandrostenodiona o 4-acetoxiandrostenodiona junto con un antioxidante según la invención, preferiblemente ácido α-lipoico o extracto de té verde que contiene polifenoles, en especial OM24®. Debido a sus propiedades lipófilas, los inactivadores esteroideos de aromatasa se absorben particularmente bien y alcanzan el tejido diana, por ejemplo la mama femenina y el tejido tumoral, a través de los tejidos conjuntivos adiposos de la hipodermis. Esto se aplica en especial al caso de la combinación con ácido hialurónico.

También se describe en la presente memoria el uso, que no es conforme a la invención, del medicamento en la terapia adyuvante y en la terapia neoadyuvante de cáncer de mama.

En un modo de realización adicional, que no es conforme a la invención, el medicamento se usa para la profilaxis de cáncer de mama.

En la profilaxis primaria se trata a mujeres que presentan riesgo elevado de contraer cáncer de mama, en concreto preferiblemente con las siguientes dosis: una vez al día 0,5-2 g en cada mama: 0,05-5% en peso, preferiblemente 0,1-1% en peso, por ejemplo 0,5% en peso de ácido α-lipoico y de 0,1 a 5% en peso, preferiblemente 0,5-2% en peso, por ejemplo 1% en peso de acetoxiandrostenodiona, integrados en una crema básica adecuada, por ejemplo, crema básica DAC con una composición en la que 100 g de DAC contienen: 0,5-10 g, preferiblemente 2-7 g, por ejemplo 4,0 g de monoestearato de glicerol; 0,5-10 g, preferiblemente 3-8 g, por ejemplo 6,0 g de alcohol cetílico; 1-15 g, preferiblemente 3-10 g, por ejemplo 7,5 g de triglicéridos de cadena media (por ejemplo, aceite neutro, Miglyol); 10-40 g, preferiblemente 20-30 g, por ejemplo 25,5 g de vaselina blanca; 0,5-10 g, preferiblemente 3-8 g, por ejemplo, 7,0 g de Macrogol-20-monoestearato de glicerol; 2-25 g, preferiblemente 8-15 g, por ejemplo 10,0 g de propilenglicol; 10-80 g, preferiblemente 30-60 g, por ejemplo 40,0 g de agua purificada.

En el caso de mujeres que ya han contraído cáncer de mama, se realiza tras la terapia quirúrgica una profilaxis secundaria (terapia adyuvante). Además, en caso de enfermar de una mama, se realiza el tratamiento simultáneo profiláctico de la mama contralateral, por ejemplo con el siguiente esquema de terapia: dos veces por día (mañana y tarde) 0,5-4 g cada vez en cada mama: 0,05-5% en peso, preferiblemente 0,1-1% en peso, por ejemplo 0,5% de ácido α-lipoico y de 0,1 a 5% en peso, preferiblemente 0,5-2,5% en peso, por ejemplo 1,5% de acetoxiandrostenodiona, integrados en una crema básica (por ejemplo, DAC).

En un modo de realización que no es conforme a la invención, el inactivador de aromatasa 4-hidroxiandrostenodiona se emplea junto con el ácido α-lipoico, en la terapia neoadyuvante del cáncer de mama positivo a RE. En este caso, las sustancias activas se aplican tópicamente a la mama, ya sea juntas o separadas. Las concentraciones de ácido α-lipoico se sitúan preferiblemente en un intervalo de 0,5% en peso a 2% en peso. Las concentraciones del inactivador esteroideo de aromatasa se sitúan preferiblemente en un intervalo de 1% en peso a 3% en peso. Por lo demás, el esquema de dosificación es preferiblemente el mismo régimen de terapia que en la profilaxis secundaria (terapia adyuvante). Son esquemas de dosificación ilustrativos, no conformes a la invención:

1. En la profilaxis primaria, una vez al día 0,5-2 g de la forma de presentación tópica en cada mama, en concreto preferiblemente 0,5% en peso de ácido α-lipoico, 1% en peso de acetoxiandrostenodiona.

2. En la terapia neoadyuvante, dos veces al día 2-4 g de la forma de presentación tópica en cada mama, con la concentración de 1% en peso de ácido α-lipoico y 2% en peso de acetoxiandrostenodiona.

3. En la profilaxis secundaria (terapia adyuvante), dos veces al día 4 g en cada mama, con la concentración de 0,5% en peso de ácido α-lipoico y 1,5% en peso de acetoxiandrostenodiona.

La duración de la terapia neoadyuvante depende del tamaño del tumor primario y de las intenciones del cirujano. Puesto que la respuesta a la terapia es visible y medible ya al cabo de dos semanas, se puede definir de una manera relativamente exacta el objetivo terapéutico. Normalmente, sin embargo, no se debe continuar la terapia neoadyuvante más allá de unos tres meses antes de la intervención. La eficacia y la tolerancia de la composición son tan convincentes que en el caso de pacientes femeninos (y masculinos) de mayor edad se les puede tratar únicamente con la terapia tópica. Una intervención quirúrgica es arriesgada, en particular con una edad avanzada.

Se describe además una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de aromatasa y, específicamente, el ácido α-lipoico. La composición es un preparado combinado, con cuyo uso se obtienen los efectos técnicos especiales que se han expuesto en lo que antecede. El efecto del inhibidor de aromatasa y el efecto del ácido α-lipoico son en este caso sinérgicos, como ya se ha descrito en lo que antecede.

En las Figuras 1 y 2, que no son conformes a la invención, se muestran los resultados del tratamiento en dos pacientes femeninos con tumores de mama positivos a RE. En el caso de una paciente, tras 29 días de tratamiento

se midió una reducción del volumen tumoral de 78,5% (Figuras 1A, 1B), y en el caso de otra paciente se logró, tras 14 días de tratamiento, una reducción del volumen tumoral de 61,8% (Figuras 2A, 2B).

En el contexto de la presente invención, se usa un medicamento farmacéutico que comprende el inactivador esteroideo de aromatasa reivindicado y el antioxidante reivindicado para la profilaxis o terapia de tumores benignos en personas.

La mastopatía es una alteración benigna de la glándula mamaria. Aparece en al menos una de cada dos mujeres y, por lo tanto, es la enfermedad de la glándula mamaria más frecuente en la mujer. La mayoría de las mujeres afectadas tienen de 35 a 50 años de edad; es muy rara una mastopatía en mujeres menores de 25 años o que estén ya en la menopausia.

Dependiendo de cómo sea la alteración del tejido glandular mamario, se pueden distinguir varias formas de mastopatía:

- Mastopatía fibrosa (*Mastopathia fibrosa*): en esta forma, tejido conjuntivo de tipo vítreo sustituye progresivamente a la fina capa de tejido que reviste el interior de los conductos glandulares (epitelio).
- Mastopatía fibroquística (*Mastopathia fibrosa cystica*): esta forma se caracteriza por una proliferación del tejido conjuntivo y dilatación de los conductos glandulares.
- Mastopatía fibroadenomatosa (*Mastopathia fibroadenomatosa*): es típico de esta forma una proliferación tumoral de células del tejido glandular (denominada hiperplasia adenomatosa) en los conductos glandulares, que pueden llenarse de sangre, pus o exudado.

Además, en el caso de la mastopatía, se efectúa una división en tres grupos, cuya definición depende de la gravedad de la alteración del tejido glandular mamario. Determinando la gravedad, se puede estimar el riesgo de cáncer de mama de las mujeres afectadas.

En la mastopatía, la terapia tiene como objetivo en primera instancia aliviar los síntomas originados por las alteraciones del tejido glandular mamario. Dado que un desequilibrio en el contrapeso hormonal es responsable de la mastopatía, el tratamiento actual consiste esencialmente en equilibrar el exceso de estrógeno por medio de gestágeno.

Posiblemente, los inhibidores de la prolactina pueden ser de ayuda frente a los estados de tensión y las alteraciones quísticas de la mama que aparecen en una mastopatía. Si la mastopatía causa síntomas graves, se puede administrar danazol, que inhibe la liberación de estrógeno, de manera adicional a la terapia.

En casos muy raros de mastopatía, también puede ser necesario extirpar la mama. En particular, esta terapia se toma en consideración en el caso de mujeres que tienen un gran temor al cáncer de mama y en las que coinciden varios factores de riesgo para la degeneración de la mastopatía. Se cuentan entre ellos una mastopatía de grado III confirmada repetidamente mediante tomas de muestras de tejido, una deficiente posibilidad de control mamográfico de la mastopatía y casos de cáncer de mama en la familia. Estos factores de riesgo son importantes, sobre todo, si la mastopatía se desarrolla antes de cumplir 40 años. El ejemplo 6 muestra la "desaparición" de una mastopatía fibroquística en una mujer de 49 años tras un tratamiento de aproximadamente 12 meses con el medicamento según la invención.

La mastodinia y la mastalgia se incluyen entre los denominados trastornos funcionales de la mama. Ambos términos se utilizan con frecuencia en el lenguaje técnico para diferenciar entre el dolor dependiente del ciclo (aproximadamente el 80%) y el independiente del ciclo (aproximadamente el 20%). En este contexto, la mastodinia representa dolores dependientes del ciclo y de hormonas (estrógeno), y la mastalgia dolores independientes del ciclo, que rara vez dependen de hormonas.

En la mastodinia, los síntomas dependen del ciclo y aparecen en el período anterior a la menstruación y durante la misma. Dolor, hipersensibilidad a los estímulos táctiles, tirantez, hinchazón con sensaciones de opresión, sensación de pesadez en y dentro de ambos senos, endurecimientos palpables (premenstruales) son, con diferencia, las molestias más frecuentes, que a menudo comienzan ya dos semanas antes de la menstruación. Estas molestias acompañan a muchas mujeres durante toda la etapa premenopáusica de sus vidas. A menudo, estas mujeres sufren un aumento significativo de estas dolencias a partir de los 30 años de edad.

Alrededor de 80% de todas las pacientes con dolores en las mamas sufren de dolores de mama cíclicos. 30% de las pacientes con mastodinia presentan una afectación considerable de su calidad de vida, también a causa de la angustia y la tensión resultantes de saber que han de vivir con el dolor, recurrente un mes tras otro.

Además de medidas generales, como un sostén bien ajustado, una dieta baja en grasa y la sugerencia de tomar muchos alimentos vegetales, en al menos 30% de las pacientes con síntomas graves está indicada una terapia con sustancias farmacéuticas. Además de una aplicación local de gel de progesterona (y diclofenaco), se prescribe en estos casos una aplicación sistémica del antagonista de estrógeno tamoxifeno, el derivado de testosterona danazol, la administración de bromocriptina (un inhibidor de la secreción de agonistas de dopamina o de prolactina). Los efectos secundarios de estas formas de terapia son, en parte, considerables.

Otro ámbito de aplicación de la invención lo constituyen tumores benignos que crecen de una manera dependiente de hormonas sexuales, causados por un aumento local de tejido adiposo. Los estrógenos promueven el aumento de tejido adiposo. La grasa recién originada incrementa la producción endógena de estrógeno y radicales libres por las células adiposas. Se cree que la actividad de la enzima aromatasa aumenta en las células adiposas, a consecuencia de lo cual se incrementa la actividad de conversión de testosterona a estrógeno y la generación de radicales libres. Además, también crece en las células el número de receptores en los que pueden ser eficaces el estrógeno y los radicales libres. Esto conduce, a su vez, a un efecto reforzado de los estrógenos y los radicales libres. Una situación autónoma de "círculo vicioso" inmanente al tejido adiposo, contra la que actúa eficazmente el medicamento según la invención.

Así, se ha podido demostrar por vez primera con la indicación según la invención que el lipoma (tumor benigno de las células del tejido adiposo) y las lipomatosis son tumores grasos benignos, de crecimiento dependiente de hormonas sexuales. Las lipomatosis constituyen un crecimiento difuso del tejido adiposo –que parte, en la mayoría de los casos, del tejido adiposo subcutáneo– en determinados puntos del cuerpo, por lo que pueden verse afectados, por ejemplo, la nuca, el tronco superior (por ejemplo, la espalda) o las caderas, o bien todos ellos en combinación o en conjunto. Como sinónimos de lipomatosis se utilizan, entre otros:
adenolipomatosis simétrica;
lipomatosis simétrica;
lipomatosis simétrica difusa;
lipomatosis simétrica generalizada;
lipomatosis simétrica múltiple;
lipomatosis simétrica localizada;
lipomatosis simple indolora;
síndrome de Launois-Bensaude;
enfermedad de Madelung.

No existe hasta la fecha ninguna terapia causal ni para los lipomas ni para ninguna forma de lipomatosis. En principio, son posibles la reducción quirúrgica o la liposucción, pero no están exentas de riesgos y sí asociadas a una elevada tasa de recurrencia. Con la presente invención se ha podido demostrar por vez primera que, como se ha descrito en lo que antecede, en el tejido adiposo que crece de manera dependiente de hormonas sexuales, con la combinación de un captador de radicales (por ejemplo, 0,5% de ácido α-lipoico) y un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, 1,5% de 4-acetoxinandrostenodiona) en combinación con el sistema de liberación de ácido hialurónico (por ejemplo, al 0,2%), no solamente se frena el crecimiento de los tumores grasos, sino que se lleva a los tumores grasos a "fundirse". El ejemplo 8 muestra este efecto en el caso de una paciente de 56 años con enfermedad de Madelung muy grave. El ejemplo 9 muestra la disminución de un lipoma en forma de huevo, de un tamaño de aproximadamente 12 cm, situado sobre la articulación del hombro izquierdo en un paciente de 71 años.

También se dan a conocer en la presente memoria los siguientes puntos:

1. Medicamento farmacéutico que comprende como sustancias activas un inhibidor de aromatasa y un antioxidante distinto del inhibidor de aromatasa, para uso en una profilaxis o terapia de enfermedades dependientes de hormonas.

2. Medicamento farmacéutico que comprende como sustancias activas un inhibidor de aromatasa y un antioxidante distinto del inhibidor de aromatasa, para uso en una profilaxis o terapia de cáncer de mama.

3. Medicamento farmacéutico para uso según el punto 2, en donde el medicamento se usa para la terapia adyuvante o neoadyuvante de cáncer de mama.

4. Medicamento farmacéutico para uso según el punto 2, en donde el medicamento se usa para la profilaxis primaria o secundaria de cáncer de mama.

5. Medicamento farmacéutico que comprende como sustancias activas un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de 5-alfa-reductasa y un antioxidante distinto del inhibidor de aromatasa, para uso en una profilaxis o terapia de cáncer de próstata e hipertrofia prostática.

6. Medicamento farmacéutico para uso según el punto 5, en donde se combina el medicamento con una o varias sustancias activas antiandrogénicas, en particular inhibidores de 5-α-reductasa o bloqueantes de receptor de andrógeno.

7. Medicamento farmacéutico que contiene como sustancias activas un inhibidor de aromatasa y un antioxidante distinto del inhibidor de aromatasa, para uso en una profilaxis o terapia de mastopatías.

8. Medicamento farmacéutico que comprende como sustancias activas un inhibidor de aromatasa y un antioxidante distinto del inhibidor de aromatasa, para uso en una profilaxis o terapia de mastodinia o mastalgia.

9. Medicamento farmacéutico que comprende como sustancias activas un inhibidor de aromatasa y un antioxidante distinto del inhibidor de aromatasa, para uso en una profilaxis o terapia de tumores benignos.

10. Medicamento farmacéutico para uso según el punto 9, en donde los tumores benignos son lipomatosis.

11. Medicamento farmacéutico para uso según el punto 9 o 10, en donde los tumores benignos son lipomatosis del tipo de una enfermedad de Madelung.

12. Medicamento farmacéutico para uso según cualquiera de los puntos precedentes, en donde el inactivador esteroideo de aromatasa se selecciona del grupo consistente en 4-hidroxiandrostenodiona, exemestano, 4-acetoxiandrostenodiona, 5-α-androst-3-en-17-ona y 3-α,4-α-epoxi-5-α-androstan-17-ona.

13. Medicamento farmacéutico para uso según cualquiera de los puntos precedentes, en donde el antioxidante se selecciona del grupo consistente en flavonoides; vitaminas; carotenoides; minerales; hormonas; esteroides; ubiquinonas; N-acetilcisteína; ácido α-lipoico; extracto de té verde que contiene polifenoles, en especial OM24®; glutatión; glutatión peroxidasa; superóxido dismutasa y catalasa.

14. Medicamento farmacéutico para uso según cualquiera de los puntos precedentes, en donde la medicación comprende como sustancias activas 4-hidroxiandrostenodiona y ácido α-lipoico.

15. Medicamento farmacéutico para uso según cualquiera de los puntos precedentes, en donde la medicación comprende como sustancias activas exemestano y extracto de té verde que contiene polifenoles, en especial OM24®.

16. Medicamento farmacéutico para uso en enfermedades dependientes de hormonas, en donde la intervención operativa tiene lugar solamente en un tejido diana periférico intracrino.

17. Medicamento farmacéutico para uso según cualquiera de los puntos precedentes, en donde el medicamento se aplica de manera local, en especial tópica.

18. Composición farmacéutica, que contiene
- un inhibidor de aromatasa y
- ácido α-lipoico y/o extracto de té verde que contiene polifenoles, en especial OM24®.

19. Composición según el punto 18, en donde el inactivador de aromatasa se selecciona del grupo consistente en 4-hidroxiandrostenodiona, exemestano, 4-acetoxiandrostenodiona, 5-α-androst-3-en-17-ona y 3-α,4-α-epoxi-5-α-androstan-17-ona.

20. Composición según la reivindicación 18 o 19, que comprende como sustancia auxiliar ácido hialurónico.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Los ejemplos 1-5 ilustran el uso, que no es conforme a la invención, del medicamento en la terapia de cáncer de mama.

Ejemplo 1 (no comprendido en las reivindicaciones):

Se diagnosticó un tumor positivo a RE en la mama derecha de una paciente de 59 años. Antes del comienzo del tratamiento, se midió mamográficamente el tumor (Figura 1A). Durante los siguientes 29 días, se aplicaron tópicamente en cada mama dos veces al día, 2 g cada vez, ácido α-lipoico al 0,5% y 4-hidroxiandrostenodiona al 1,5% (integrados en la crema básica DAC). Después se midió nuevamente el tumor (Figura 1A) y se representó gráficamente en un diagrama (Figura 1B) el volumen del tumor antes y después del tratamiento. El volumen del tumor se ha reducido en 78,5% en el transcurso del tratamiento de 29 días.

Ejemplo 2 (no comprendido en las reivindicaciones):

A una paciente de 69 años de edad se le diagnosticó en la mama izquierda un tumor positivo a RE. Se realizó un tratamiento de las mamas durante 14 días mediante la administración tópica de ácido α-lipoico al 0,5% y 4-hidroxiandrostenodiona al 1,5% (integrados en la crema básica DAC) dos veces al día, 2 g cada vez. Se determinó el volumen del tumor antes y después del tratamiento como se ha descrito en el Ejemplo 1 (Figura 2A). Tras el tratamiento, el volumen del tumor se había reducido en 61,8%.

Ejemplo 3 (no comprendido en las reivindicaciones):

Se diagnosticó un tumor positivo a RE en la mama derecha de una paciente de 53 años. Antes del comienzo del tratamiento, se midió mamográficamente el tumor. Durante los siguientes 24 días, se aplicaron tópicamente en cada mama dos veces al día, 2 g cada vez, ácido α-lipoico al 0,5% y 4-hidroxiandrostenodiona al 1,5% (integrados en la crema básica DAC). Después se midió nuevamente el tumor y se comparó el volumen tumoral. El volumen del tumor se ha reducido en 76,0% en el transcurso del tratamiento de 24 días.

Ejemplo 4 (no comprendido en las reivindicaciones):

Se diagnosticó un tumor positivo a RE en la mama izquierda de una paciente de 62 años. Se llevó a cabo un

tratamiento en forma de una aplicación tópica con la composición según la invención. Durante los siguientes 14 días, se aplicaron tópicamente en cada mama dos veces al día, 2 g cada vez, ácido α-lipoico al 0,5% y 4-hidroxiandrostenodiona al 1,5% (integrados en la crema básica DAC). Se determinó el volumen del tumor antes y después del tratamiento, como se ha descrito en el Ejemplo 1. Tras el tratamiento, el volumen del tumor se había reducido en 64,5%.

Ejemplo 5 (no comprendido en las reivindicaciones):

Una paciente de 47 años de edad padecía en la mama derecha un tumor positivo a RE. Se trató durante 28 días como se ha descrito en los Ejemplos 1 y 2, y se determinó el volumen del tumor respectivamente al comienzo y al final del tratamiento. Se observó en este caso una reducción de 60,5%.

Ejemplo 6 (no comprendido en las reivindicaciones):

Uso según la invención del medicamento en mastopatía.

S.H.C., mujer, 49 años.

Se seleccionó para el uso la siguiente combinación:
como componentes activos,
OM24 al 0,4%
exemestano al 1,0%,
como agente auxiliar (facilitador de la absorción y la distribución), ácido hialurónico al 0,3%.

Anamnesis y terapia:
Se comprobó en la paciente una mastopatía fibroquística de grado II. A petición de la paciente, para evitar el riesgo de cáncer de mama, se llevó a cabo un ensayo terapéutico con la combinación arriba mencionada, 2 g una vez al día en cada mama. Al cabo de 11 meses de aplicación, la mastopatía (mastopatía fibrosa quística) se ha reabsorbido por completo. El tejido mamario presenta una estructura ordenada sin ninguna microcalcificación.

Ejemplos 7 y 8 (no comprendidos en las reivindicaciones):

Uso de la medicación según la invención del medicamento en mastodinia

Se seleccionó para el uso la siguiente combinación:
como componentes activos,
ácido α-lipoico al 0,5%,
4-acetoxiandrostenodiona al 1,0%,
ácido hialurónico al 0,2% (únicamente como facilitador de la absorción y la distribución).

Ejemplo 7

I.H., mujer, 21 años.

Anamnesis: dolores menstruales que aparecen mensualmente desde el 14º año de edad, que llegaron a ser tan fuertes durante la preparación de los exámenes finales de la enseñanza secundaria (a los 18 años), que su ginecólogo realizó una mamografía, pero que únicamente reveló el hallazgo de una mastopatía de grado leve en los cuadrantes superiores. Prescripción hasta la fecha: Voltaren gel aplicado varias veces al día "según necesidad".

Diagnóstico actual: dolores que aparecen en ambas mamas 3-5 días antes de cada menstruación junto con una fuerte sensación de tensión, desde el cuadrante superior de una manera aparentemente agrupada hacia los pezones. Dolores que continúan aun con el tratamiento de Voltaren gel durante todo el ciclo menstrual, y disminuyen lentamente después, sensación de tensión y tirantez hasta aproximadamente el 12º día después del inicio de la menstruación.

Ensayo de uso individual con el medicamento según la invención:

4 g una vez al día, es decir, 2 g aplicados sobre cada mama y masajeados con precaución. El ensayo de uso individual comenzó aproximadamente 2 semanas antes del comienzo de la menstruación.

Resultado del ensayo de uso individual:

La siguiente menstruación transcurrió con dolor de tensión en la mama claramente disminuido. Síntomas generales: menos limitantes y que cesan más rápidamente. Ya a los 5 días después del comienzo de la menstruación, la paciente estaba libre de dolor. Se continuó el ensayo de uso con aplicación diaria.

Resultado después de la segunda menstruación consecutiva: ausencia de dolor. Se continúa el ensayo con el medicamento según la invención sin ningún fenómeno acompañante indeseado.

Ejemplo 8

S.P., mujer, 32 años, casada.

Anamnesis: síndrome premenstrual con sintomatología de intenso dolor en ambas mamas desde la pubertad. A partir del 28º año de edad, aumento dinámico de los síntomas con sensibilidad al tacto extremadamente intensa, gran sensación de hinchazón y tensión con síntomas de dolor que irradian difusamente en el tórax y los brazos, que se hacen casi insoportables hasta el comienzo de la menstruación. Desde hace 3 años no puede trabajar debido a estas molestias durante 2-4 días al mes. El contacto íntimo no es posible durante 14 días al mes debido a la hipersensibilidad patológica al tacto. Disminución de los síntomas solo 7-10 días después del comienzo de la menstruación.

Mamografía hace 6 meses sin hallazgos. Para documentar el síndrome premenstrual, se lleva un diario diferenciado sobre el dolor desde hace 1 año.

Prescripción previa: durante años, gel de testosterona y/o Voltaren gel, prácticamente sin efecto.

Lo mismo se aplica a los ensayos terapéuticos transitorios con bromocriptina o danazol. Solo la administración de tamoxifeno 20 mg condujo a un alivio considerable de los síntomas, pero causó también efectos secundarios igualmente importantes, principalmente en el ámbito cardiovascular (aumento descontrolado de la tensión arterial). Esto llevó a dejar la terapia y, transcurridos ya dos ciclos menstruales, los síntomas mostraron nuevamente su intensidad original.

Ensayo de uso individual con el medicamento según la invención: 4 g, dos veces al día (mañana y tarde), es decir, 2 g cada vez aplicados en cada mama y masajeados con precaución. El ensayo de uso comenzó aproximadamente 2 semanas antes del inicio de la menstruación.

Resultado del ensayo de uso:

La siguiente menstruación transcurrió con dolor de tensión significativamente reducido en la mama. La sintomatología general discurre de manera menos limitante y cesa más rápidamente. Ya a los 5 días desde el comienzo de la menstruación, la paciente estaba libre de dolor.

Continuación del ensayo de uso con aplicación diaria:

Período de seguimiento: síntomas de hinchazón y tensión claramente reducidos, síntomas de dolor notablemente menores, principalmente en las mamas, menos irradiantes, ya sin incapacidad para trabajar.

Continuación del ensayo de uso:

3ª menstruación: disminución adicional de la sensación de hinchazón y tensión, menores dolores, ahora únicamente en las mamas, sensibilidad al tacto considerablemente reducida, sin incapacidad para trabajar.

Períodos adicionales de aplicación: apenas sensaciones de hinchazón y tensión, casi ninguna sensibilidad al tacto, prácticamente sin dolor, sin incapacidad para trabajar debida a la mastodinia. Sin fenómenos acompañantes de ningún tipo durante todo el período de aplicación.

Ejemplos 9 y 10:

Uso según la invención de la medicación en tumores benignos (tumores adiposos).

Para esta aplicación, se seleccionó la siguiente combinación: como componentes activos, ácido α-lipoico al 1,0%, 4-hidroxiandrostenodiona al 1,5%, ácido hialurónico al 0,2% (como sistema de liberación local) integrados en una crema básica (DAC).

Ejemplo 9

Paciente: E.M.S., 56 años: la paciente sufre desde hace casi 15 años un trastorno muy raro y extremo de la distribución de grasa (incidencia: 1:25.000 en hombres y 1:300.000 en mujeres) causado por una enfermedad de Madelung, que ha conducido, por un lado, a una redistribución grotesca de tejido adiposo con encogimiento sustancial de los senos y de las nalgas y una fuerte lipomatosis simétrica en el tronco superior y, por otro lado, a limitaciones de la motilidad por los tumores grasos molestos. Además, la Sra. S. padece considerables dolores en los tumores grasos de la nuca, en la espalda, en el cuello, en la pared torácica lateral, en los costados sobre el hombro y en los brazos. Esto corresponde al cuadro típico de una enfermedad de Madelung con lipomatosis dolorosa. Se ha intervenido quirúrgicamente varias veces a la paciente, de manera cíclica, desde el año 1995 hasta la fecha. Para la última serie de intervenciones quirúrgicas (en la espalda y el cuello, en cada caso de manera semilateral en intervenciones separadas, y asimismo brazos y costados) en el año 2008, se requirieron en total seis citas de cirugía.

Hasta diciembre de 2010: recurrencia en todas las localizaciones; crecimiento aún mayor de los tumores adiposos de gran superficie.

La transformación grotesca de la apariencia física y los considerables síntomas de dolor junto con las dificultades para llevar una ropa adecuada han conducido a una restricción difícilmente tolerable de la calidad de vida. La situación se ve agravada por el hecho de que la paciente evita cualquier contacto íntimo con su pareja desde hace años debido a una sensación de vergüenza y al dolor. El estado de la paciente al comienzo del ensayo de terapia con el medicamento según la invención era peor que al comienzo del último ciclo de intervenciones quirúrgicas en el año 2008.

La paciente teme naturalmente una nueva intervención quirúrgica, ya que obviamente también en ese caso nuevamente hay que contar con recurrencias múltiples.

Inicio del ensayo curativo individual el 14 de diciembre de 2010; se aplica con masaje en todos los tumores adiposos la composición según la invención, dos veces al día. Semanalmente se llevan a cabo mediciones en las siguientes zonas: nuca, pecho, brazo izquierdo y derecho, cadera y cuello.

Resultado: no solamente se pudo detener el crecimiento excesivo, sino que se lograron los siguientes resultados: en el transcurso de una terapia de 6 semanas hasta la fecha, los contornos decrecieron de la siguiente manera:
nuca, de 36 cm a 31,5 cm
pecho, de 116 cm a 111,5 cm,
brazo izquierdo, de 42 cm a 34 cm,
brazo derecho, de 36 cm a 33 cm,
cadera, de 104 cm a 101 cm,
contorno del cuello, de 42 cm a 38,5 cm (véase la Tabla 1).

Tabla 1: Resultados de las medidas en cm (Ejemplo 8)

FECHA	NUCA	PECHO	BRAZO Izdo.	BRAZO Dcho.	CADERA	Contorno de cuello
14.12.2010	36	116	42			42
21.12.2010	35	114	37		103	41
28.12.2010	34	114	36	33	102	40
05.01.2011	33	114	35	33	101	40
12.01.2011	32	112	34	33	101	39
19.01.2011	32	112	34	33	101	39
26.01.2011	31,5	111,5	34	33	101	38,5

En promedio, la paciente consumió por semana aproximadamente 100 g de la composición según la invención, lo que significa, con una aplicación dos veces por día, una concentración de sustancias activas de 140 mg de ácido α-lipoico y aproximadamente 214 mg de 4-hidroxiandrostenodiona.

Con el presente tratamiento no aparecen efectos indeseados de ningún tipo; el ensayo curativo continúa.

Ejemplo 10

El paciente E.H.S., de 71 años de edad, ha desarrollado en el curso de un año un lipoma sobre la articulación del hombro izquierdo, que al principio era del tamaño de un huevo de paloma. Hasta el comienzo del ensayo curativo con la composición según la invención, el lipoma creció hasta una formación similar a un huevo, de aproximadamente 12 cm de sección longitudinal, 8 cm de sección transversal y 2,5 cm de altura. Además del aspecto cosmético, el lipoma influye en el movimiento en altura del brazo izquierdo y la articulación del hombro al causar dolor, ya que el lipoma aparentemente desencadena un dolor considerable durante el movimiento por presión sobre el ligamento supraespinal de la articulación del hombro. El paciente estaba dispuesto a someterse a un tratamiento quirúrgico.

Sin embargo, el paciente ha decidido ahora, en octubre de 2010, hacer uso de la composición según la invención.

Aplicación: dos veces al día, aplicación de aproximadamente 2 g con masaje en toda la zona del lipoma.

Resultado: después de 10 semanas de tratamiento:
el lipoma se ha encogido,
en sección longitudinal, de 12 cm a 7 cm,
en sección transversal, de 8 cm a 4 cm,
en altura, de 2,5 cm a 1 cm.

El dolor debido a la presión y al movimiento se ha reducido considerablemente, de modo que se puede mover de nuevo casi libremente el brazo izquierdo.

Dado que la aplicación de la composición según la invención no solo es sumamente eficaz, sino que también produce una sensación agradable en la piel, se prosigue el ensayo curativo.

Objetivo: disolución completa del lipoma.

REIVINDICACIONES

1. Medicamento farmacéutico que comprende como sustancias activas un inhibidor de aromatasa y un antioxidante distinto del inhibidor de aromatasa, para uso en una profilaxis o terapia de tumores benignos en personas, en donde el medicamento se aplica tópicamente en la piel y en donde el inhibidor de aromatasa es un inactivador esteroideo de aromatasa seleccionado del grupo consistente en 4-hidroxiandrostenodiona, exemestano, 4-acetoxiandrostenodiona, 5-α-androst-3-en-17-ona y 3-α,4-α-epoxi-5-α-androstan-17-ona, y en donde el antioxidante se selecciona del grupo consistente en flavonoides; carotenoides; esteroides; ácido α-lipoico y extracto de té verde que contiene polifenoles.

2. Medicamento farmacéutico para el uso según la reivindicación 1, en donde los tumores benignos son lipomatosis.

3. Medicamento farmacéutico para el uso según la reivindicación 1 o 2, en donde los tumores benignos son lipomatosis del tipo de una enfermedad de Madelung.

4. Medicamento farmacéutico para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el medicamento comprende como sustancias activas 4-hidroxiandrostenodiona y ácido α-lipoico.

5. Medicamento farmacéutico para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el medicamento comprende como sustancias activas exemestano y extracto de té verde que contiene polifenoles.

6. Medicamento farmacéutico para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la intervención operativa tiene lugar solamente en un tejido diana periférico intracrino.

Fig. 1A

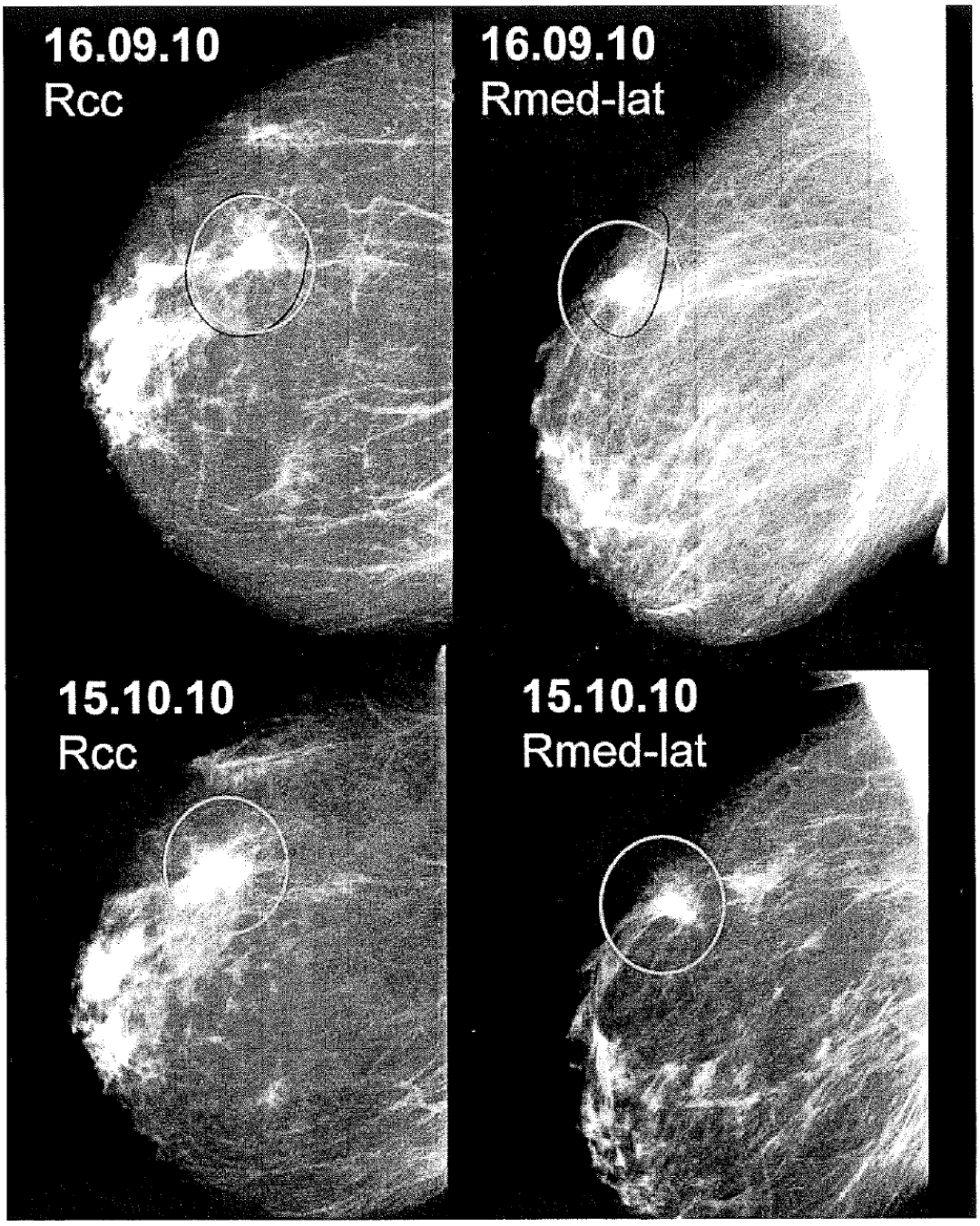


Fig. 1B

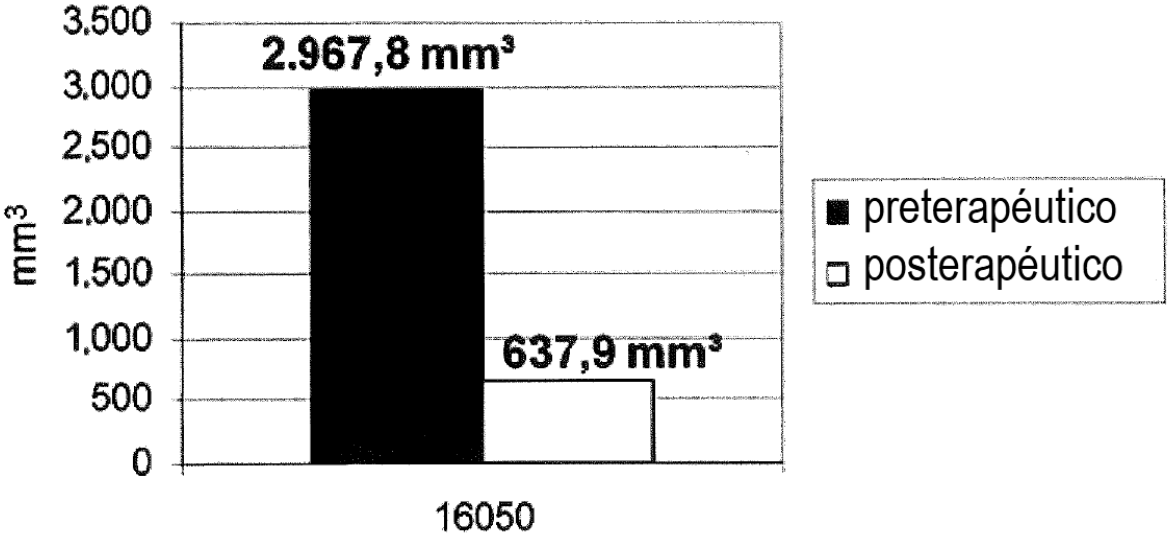

3.500
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
500
0
mm³
2.967,8 mm³
637,9 mm³
16050
preterapéutico
posterapéutico

Fig. 2A

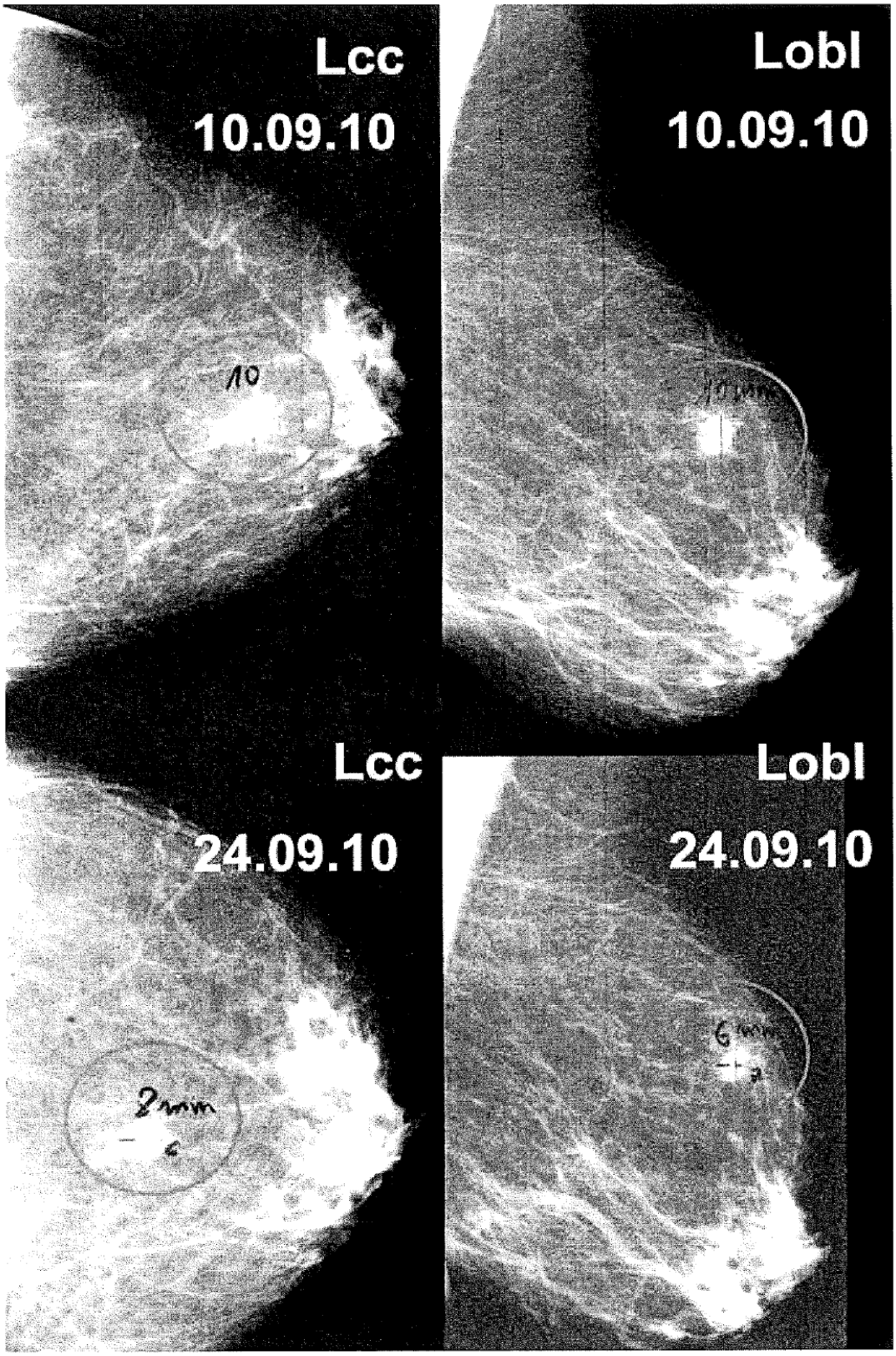


Fig. 2B

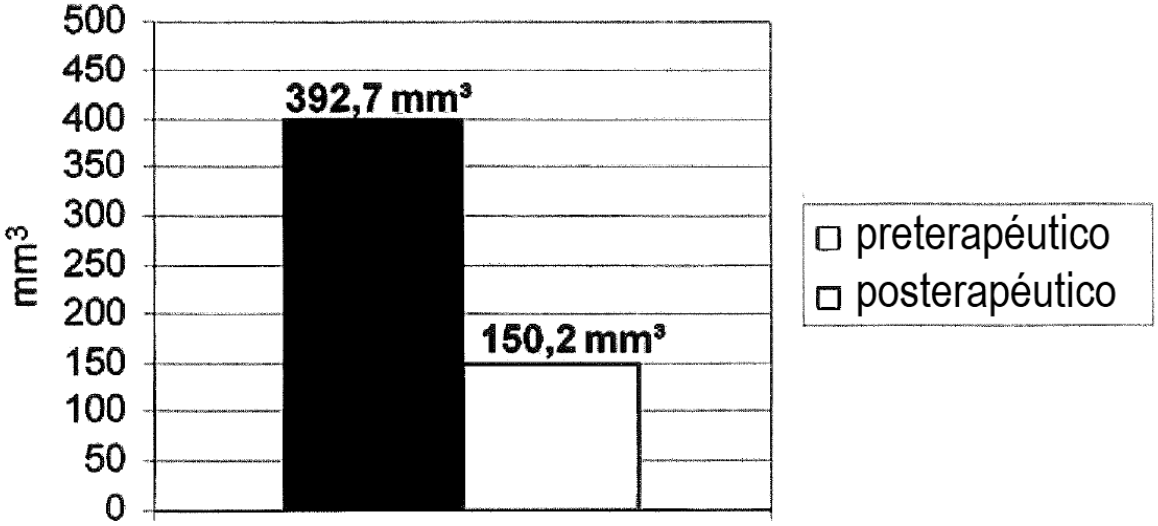
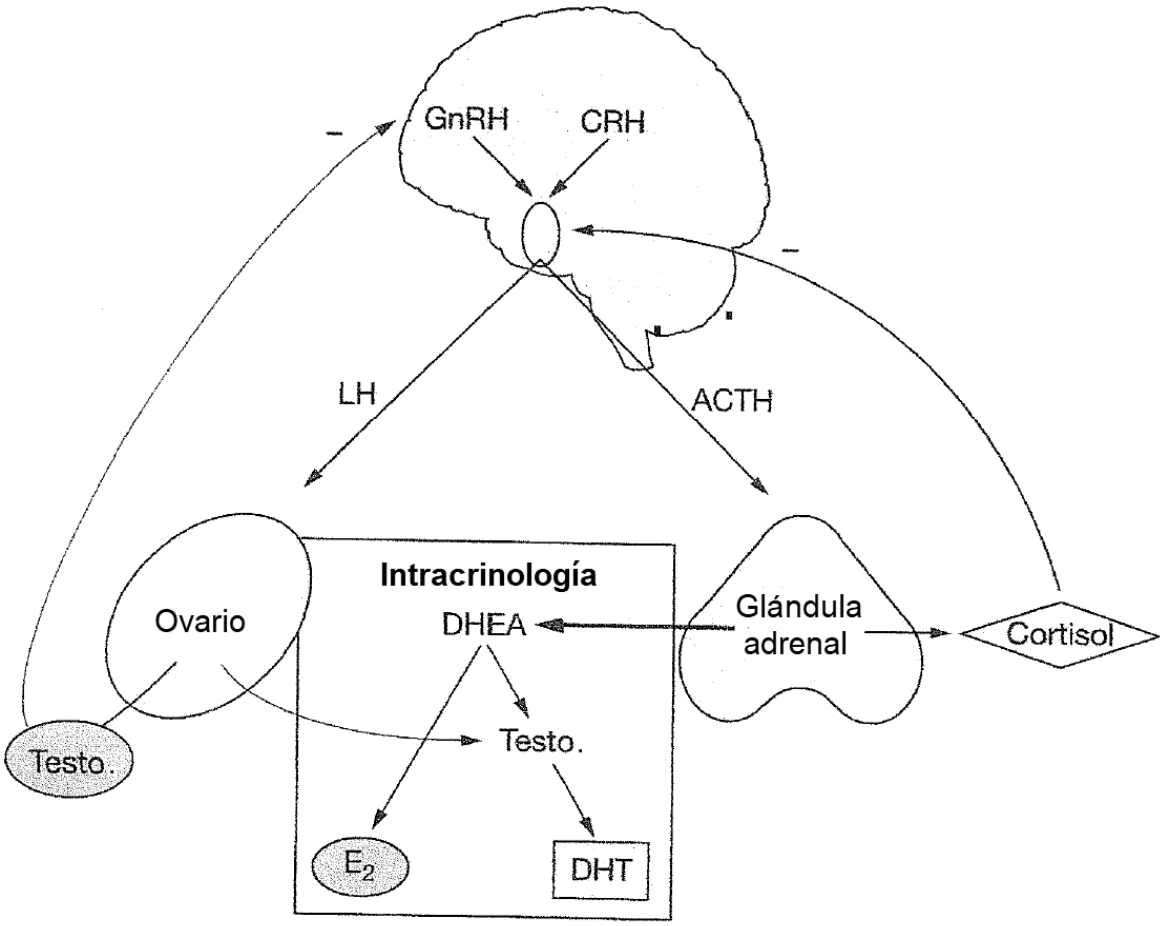

500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
mm3
392,7 mm³
150,2 mm³
preterapéutico
posterapéutico

Fig. 3


GnRH
CRH
–
–
LH
ACTH
Intracrinología
Ovario
DHEA
Glándula adrenal
Cortisol
Testo.
Testo.
E_2
DHT