

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 614**

51 Int. Cl.:

A61K 31/566 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2009 PCT/EP2009/060307**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2010 WO10015718**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2009 E 09781641 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2328589**

54 Título: **Tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres con riesgo de patología tumoral**

30 Prioridad:

07.08.2008 ES 200802384

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

18.02.2019

73 Titular/es:

**ITF RESEARCH PHARMA, S.L.U (100.0%)
Polígono Industrial Alcobendas, San Rafael, 3
28108 Alcobendas, Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**ACEBRÓN FERNÁNDEZ, ÁIVARO;
BLANCO LOUSAME, DOLORES;
MOSCO SO DEL PRADO, JAIME y
NIETO MAGRO, CONCEPCIÓN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 700 614 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres con riesgo de patología tumoral

5 La presente invención se refiere al uso de estriol en la preparación de una formulación farmacéutica para administración vaginal con capacidad para autolimitar la absorción de estriol. Esta formulación es útil en la prevención y/o el tratamiento de la atrofia genitourinaria en mujeres que tienen alta probabilidad de desarrollar un tumor dependiente de estrógenos.

Estado de la técnica

10 Los estrógenos y otras hormonas sexuales femeninas se producen principalmente en los ovarios y actúan durante toda la vida sobre diferentes tejidos y órganos. Las células de estos órganos, entre los que destacan la mama y el útero, tienen receptores para estrógenos y otras hormonas. Las hormonas estrogénicas ejercen su acción uniéndose a dichos receptores e iniciando diferentes procesos fisiológicos o patológicos. Entre otras funciones fisiológicas, son responsables del desarrollo y las modificaciones experimentadas por la mama y el útero en diferentes periodos de la vida (pubertad, embarazo, lactancia, menopausia). Los estrógenos también pueden estar implicados en procesos patológicos, estimulando el crecimiento y el desarrollo de algunos tumores malignos (por ejemplo, cáncer de mama, 15 cáncer de endometrio, cáncer de colon, melanomas) y tumores benignos (por ejemplo, miomas, adenomas hepáticos), ambos en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

20 El tratamiento médico de los tumores que expresan receptores estrogénicos habitualmente incluye la supresión de la producción de estrógenos o la neutralización de los efectos de los mismos. Por ejemplo, la terapia hormonal de carcinomas de mama consiste en la administración de fármacos que bloquean la acción de las hormonas que estimulan la proliferación de células cancerosas (modificando su comportamiento en las células de mama o impidiendo su producción). Se administra a aquellas pacientes que son positivas para receptores hormonales, que constituyen el 60-70% del total de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama. Se ha observado que este tipo de terapia reduce las recaídas de la enfermedad y prolonga la supervivencia. En pacientes con enfermedad 25 avanzada, reduce los síntomas producidos por el tumor, mejora la calidad de vida y produce la remisión de la metástasis. Habitualmente se usa en combinación con otros tratamientos tales como cirugía, radioterapia o quimioterapia, en forma de terapia adyuvante o neoadyuvante.

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

30 Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (o SERM, denominados anteriormente anti-estrógenos) inhiben selectivamente los receptores estrogénicos de células de mama. El tamoxifeno y el toremifeno son dos SERM usados actualmente en el tratamiento del carcinoma de mama. El raloxifeno y otros fármacos de esta familia también están en fase de investigación para esta indicación.

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

35 Los inhibidores de aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol y exemestano) impiden que esta enzima actúe sobre la grasa corporal produciendo estrógenos y, por tanto, los niveles en sangre de los mismos disminuyen.

40 Los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (o agonistas de LHRH, por ejemplo busarelina y goserelina) reducen los niveles de estrógenos y otras hormonas sexuales, inhibiendo el eje hipotalámico-hipófiso-gonadal. Los efectos de este tratamiento son similares a los que se producirían si los ovarios se extirparan quirúrgicamente, con la ventaja de que sus efectos son reversibles una vez que se suspende la medicación. La extirpación quirúrgica de los ovarios o la eliminación de su función por radioterapia (ablación de ovarios) logra la reducción de los niveles de estrógenos eliminando la producción en los ovarios pero, puesto que se trata de un tratamiento irreversible, se usa cada vez menos.

45 Al reducir drásticamente los niveles de estrógenos, cualquiera de estos tratamientos antiestrogénicos (para el cáncer de mama u otros tumores dependientes de estrógenos) produce una menopausia reversible o irreversible, definitiva o temporal, lo que produce una serie de efectos indeseables en la paciente. En particular, pueden producir atrofia genitourinaria debida a deficiencia de estrógenos que, debido a la duración habitual de estos tratamientos, puede prolongarse durante años. En algunos casos, esta atrofia es grave y afecta muy negativamente a la calidad de vida de la paciente.

50 Pese al hecho de que la terapia estrogénica habitualmente es muy eficaz en la reversión de la atrofia genitourinaria debida a la deficiencia hormonal, no se recomienda su uso en pacientes pre y posmenopáusicas con tratamiento antiestrogénico por un tumor dependiente de estrógenos debido al riesgo asociado de estimular el desarrollo de estos tumores.

55 Por el mismo motivo, tampoco se recomienda la terapia estrogénica de la atrofia genitourinaria en mujeres posmenopáusicas que tienen una alta probabilidad de padecer un tumor dependiente de estrógenos.

5 La atrofia genitourinaria debida a deficiencia de estrógenos no siempre requiere un tratamiento sistémico de los síntomas por medio de terapia de sustitución hormonal oral. Una alternativa preferida es la administración de estrógenos por vía vaginal. Sin embargo, esta vía no está libre de riesgos, puesto que las hormonas estrogénicas administradas localmente pueden absorberse y pasar al nivel sistémico, aumentando el riesgo de desarrollar tumores dependientes de hormonas (benignos o malignos), particularmente tumores positivos para receptores estrogénicos.

10 El estriol es uno de los estrógenos usados en el tratamiento de la atrofia genitourinaria, particularmente por vía vaginal. Las formulaciones de estriol vaginales comercializadas en la actualidad se formulan habitualmente en una dosis de 0,5 mg/día (500 µg/día) durante las primeras 2-3 semanas de tratamiento, seguido por una dosis de 0,5 mg 2 o 3 veces/semana.

El documento EP 1 652 535 A da a conocer composiciones farmacéuticas mucoadhesivas para la administración vaginal de estriol para tratar la atrofia genitourinaria.

15 Dessole Salvatore *et al.*, Menopause 2004, vol. 11, n.º 1, 49-56; Bottiglione F *et al.*, Maturitas 1995, vol. 22, n.º 3, 227-232; Foidart J M *et al.*, Maturitas 1991, vol. 13, n.º 2, 99-107; Birkhäuser M *et al.*, Arch Gynecol 1986, 239(3-4), 228-31; y Iosif C S, Arch Gynecol Obstet 1992, vol. 251, n.º 3, 115-120 se refieren a la administración intravaginal durante al menos 2 semanas de diferentes formulaciones de estriol a mujeres posmenopáusicas para el tratamiento de síntomas genitourinarios relacionados con la deficiencia de estrógenos.

El documento WO 2007/085020 A se refiere al tratamiento de síntomas genitourinarios asociados con vaginitis atrófica mediante la administración intravaginal de una composición que comprende estriol y progesterona.

20 El documento WO 2009/000954 A se refiere a la administración vaginal repetida de dosis bajas de estriol para el tratamiento de la atrofia genitourinaria.

Sin embargo, debido a los riesgos que podrían entrañar estos tratamientos, no se recomienda su administración en mujeres que han estado o están en tratamiento por un tumor dependiente de estrógenos o que presentan alto riesgo de desarrollar tumores dependientes de estrógenos.

25 Por consiguiente, el alivio de la atrofia genitourinaria debida a deficiencia de estrógenos en mujeres que han padecido o que están en tratamiento por un tumor dependiente de estrógenos o que tienen alta probabilidad de desarrollar un tumor dependiente de estrógenos es un problema que todavía no se ha resuelto.

Sumario de la invención

30 Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que determinadas formulaciones vaginales de estriol forman un sistema que puede autolimitar la absorción de estriol.

35 Han comprobado que, tras comenzar el tratamiento con las formulaciones de la presente invención, cuando el epitelio vaginal es atrófico, hay una baja absorción de estriol que se muestra en un área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática de estriol frente al tiempo de 1000 pg/ml x h, preferiblemente menor de 750 pg/ml x h. Una vez que la administración repetida de estas formulaciones ha revertido la atrofia vaginal, un hecho que sorprendentemente se produce algunos días (entre 2 y 15 días, particularmente entre 2 y 10 días, más particularmente entre 2 y 7 días, incluso más particularmente entre 2 y 5 días) después de comenzar el tratamiento, la absorción de estriol es insignificante y el área bajo la curva ha disminuido significativamente con respecto a la inicial, llegando a ser menor de 500 pg/ml x h, preferiblemente menor de 250 pg/ml x h. Por tanto, las formulaciones de la presente invención pueden usarse sin riesgo o con un riesgo significativamente reducido para el tratamiento o 40 la prevención de atrofia genitourinaria en mujeres con alta probabilidad de desarrollar tumores dependientes de estrógenos, en mujeres que padecen un tumor dependiente de estrógenos o en mujeres que están en tratamiento por padecer un tumor dependiente de estrógenos.

45 Los inventores de la presente invención también han comprobado sorprendentemente que, tras tratar la atrofia vaginal con formulaciones disponibles comercialmente, la exposición sistémica a estriol no muestra cambios significativos a lo largo de todo el tratamiento (aunque al final, el epitelio se vuelve eutrófico) mientras que, tal como ya se ha mencionado, con el tratamiento con las formulaciones de la presente invención la exposición sistémica disminuye considerablemente durante el tratamiento.

50 Por consiguiente, la administración por vía vaginal de las formulaciones de estriol de la presente invención permite prevenir y/o tratar la atrofia genitourinaria debida a deficiencia de estrógenos, mientras que al mismo tiempo logra prevenir o disminuir muy significativamente el riesgo asociado con la terapia estrogénica de estimular el desarrollo de tumores dependientes de estrógenos a nivel sistémico.

55 Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de estriol en la preparación de una formulación farmacéutica para administración vaginal con capacidad para autolimitar la absorción de estriol, para la prevención y/o el tratamiento de la atrofia genitourinaria en mujeres que padecen o que han padecido un tumor dependiente de estrógenos o mujeres que son portadoras de mutaciones genéticas BRCA1 o BRCA2; y en el que la

formulación farmacéutica proporciona estriol en una dosis menor de 0,3 mg/día.

En otras palabras, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende estriol para administración vaginal con capacidad para autolimitar la absorción de estriol para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la atrofia genitourinaria en mujeres, en la que dichas mujeres padecen o han padecido un tumor dependiente de estrógenos o son portadoras de mutaciones genéticas BRCA1 o BRCA2; y en la que la formulación farmacéutica proporciona estriol en una dosis menor de 0,3 mg/día

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Concentraciones plasmáticas de estriol en función del tiempo.

Descripción detallada de la invención

En el contexto de la presente invención, se considera que mujeres que han estado o que están en tratamiento por un tumor positivo para receptores estrogénicos, o mujeres que tienen o están expuestas a factores de riesgo establecidos: predisposición genética (por ejemplo, antecedentes familiares de cáncer dependiente de estrógenos, mutaciones genéticas BRCA1 o BRCA2), uso/producción aumentada de hormonas carcinogénicas (por ejemplo anticonceptivos orales, terapia de sustitución hormonal, embarazo) y hábitos (alcohol, tabaco, obesidad, contenido en grasa de la dieta, etc.) son mujeres con alta probabilidad de desarrollar un tumor dependiente de estrógenos.

Un tumor dependiente de estrógenos incluye cáncer de mama y cualquier otra patología tumoral benigna, premaligna o maligna que exprese receptores estrogénicos y/o cuyo desarrollo puede estimularse mediante estrógenos.

En particular, las mujeres que son portadoras de mutaciones genéticas BRCA1 o BRCA2, mujeres que están en tratamiento por o que tienen antecedentes personales de cáncer de mama, cáncer de endometrio, hiperplasia de endometrio atípica, lesiones preneoplásicas, melanoma dependiente de estrógenos, cáncer de ovario dependiente de estrógenos, tumor hepático dependiente de estrógenos, o miomas, pueden beneficiarse del tratamiento con las formulaciones autolimitantes de la absorción de estriol de la presente invención

Se entiende claramente que cuando se hace referencia a "absorción de estriol", quiere decirse absorción de estriol en plasma.

La presente divulgación se refiere al uso de dichas formulaciones autolimitantes de la absorción de estriol en la prevención y/o el tratamiento de la atrofia genitourinaria en mujeres con alta probabilidad de desarrollar un tumor dependiente de estrógenos.

En una realización, la presente invención se refiere al uso de dichas formulaciones autolimitantes de la absorción de estriol en la prevención y/o el tratamiento de la atrofia genitourinaria en mujeres que padecen o han padecido un tumor dependiente de estrógenos en tratamiento con cualquier terapia que inhibe la producción de estrógenos o que interfiere con la acción de estos últimos en células tumorales.

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

Otra realización preferida se refiere al uso de dichas formulaciones en mujeres con un tumor dependiente de estrógenos, por ejemplo con cáncer de mama positivo para receptores estrogénicos, en tratamiento con inhibidores de receptores estrogénicos.

Otra realización más preferida se refiere al uso de dichas formulaciones en mujeres con un tumor dependiente de estrógenos, por ejemplo con cáncer de mama positivo para receptores estrogénicos, en tratamiento con inhibidores de aromatasa.

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

Otra realización preferida se refiere al uso de dichas formulaciones en mujeres con un tumor dependiente de estrógenos, particularmente con cáncer de mama positivo para receptores estrogénicos, que se han sometido a una ablación de ovarios.

Tal como ya se ha mencionado, las formulaciones farmacéuticas útiles en los tratamientos de la presente invención son aquellas que forman un sistema autolimitante de la absorción de estriol. En el contexto de la presente invención, una formulación con capacidad de autolimitación de la absorción de estriol es la que proporciona una baja absorción de hormona (picos plasmáticos de estriol menores de 150 pg/ml, preferiblemente menores de 125 pg/ml) cuando la mucosa vaginal es atrófica y absorción insignificante (que se muestra en picos plasmáticos de estriol próximos a los valores fisiológicos iniciales) una vez que se ha revertido la atrofia mediante la acción local del estriol.

En particular, la formulación farmacéutica puede ser cualquiera que, tras haberse administrado por vía vaginal, proporciona picos plasmáticos de estriol menores de 50 pg/ml, preferiblemente menores de 30 pg/ml, más preferiblemente menores de 25 pg/ml, incluso más preferiblemente menores de o iguales a 20 pg/ml, tras la administración repetida una vez al día durante un tiempo de entre 1 y 4 semanas, más particularmente de entre 2 y 3 semanas y tras este periodo si continúa la administración.

Según una divulgación preferida, la formulación farmacéutica de la presente invención puede ser cualquiera que permita una disminución significativa de la exposición sistémica al estriol (cuantificada usando el AUC de concentraciones plasmáticas de estriol en función del tiempo) tras su administración diaria repetida durante varios días, una vez que se ha revertido la atrofia vaginal. En particular, es cualquiera que proporcione una AUC menor de 1000 pg/ml x h, preferiblemente menor de 750 pg/ml x h, más preferiblemente menor de 600 pg/ml x h, al inicio del tratamiento, más particularmente en el primer día del tratamiento, y una AUC menor de 750 pg/ml x h, preferiblemente menor de 500 pg/ml x h, más preferiblemente menor de 300 pg/ml x h, incluso más preferiblemente menor de 250 pg/ml x h, tras la administración repetida una vez al día durante un tiempo de entre 1 y 4 semanas, particularmente de entre 2 y 3 semanas, y tras este periodo si la administración continúa.

En una divulgación especialmente preferida, la formulación farmacéutica de la presente invención puede ser cualquiera que permita una exposición sistémica casi insignificante una vez que se ha revertido la atrofia genitourinaria. En particular, es cualquiera que proporcione un AUC menor de o igual a 150 pg/ml x h tras la administración repetida una vez al día durante un tiempo de entre 1 y 4 semanas, preferiblemente de entre 2 y 3 semanas, y tras este periodo si la administración continúa.

La formulación farmacéutica puede estar, por ejemplo, en forma sólida (óvulos vaginales, comprimidos, etc.), semisólida (geles, cremas, etc.), líquida o de espuma. Y puede contener cualquiera de los excipientes conocidos por un experto en la técnica. Según una realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son formulaciones semisólidas, por ejemplo geles, geles en crema o cremas.

En una realización preferida, son geles mucoadhesivos, geles en crema o cremas que contienen al menos un polímero bioadhesivo (agente gelificante y/o espesante) y una cantidad de estriol de manera que permita administrar menos de 0,3 mg/día.

En una realización más preferida, las formulaciones mucoadhesivas de la presente invención contienen al menos dos polímero bioadhesivos y una cantidad de estriol de manera que permita administrar menos de 0,3 mg/día, preferiblemente menos de 0,1 mg/día, todavía más preferiblemente entre 0,07 y 0,002 mg/día. Por ejemplo, las formulaciones pueden contener estriol en una cantidad menor del o igual al 0,03% en peso, preferiblemente menor del o igual al 0,01% en peso, más preferiblemente entre el 0,007 y el 0,0002% en peso, incluso más preferiblemente entre el 0,005 y el 0,001% en peso de la formulación.

Los polímeros bioadhesivos útiles para las formulaciones de la presente invención se eligen de polímeros de celulosa, gomas naturales, alginato de sodio, polioxietilenos, homopolímeros o copolímeros acrílicos, y mezclas de los mismos.

Los polímeros de celulosa pueden seleccionarse de metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Las gomas naturales pueden elegirse, por ejemplo, de goma guar, goma karaya, goma xantana y Veegum. Los polímeros acrílicos se seleccionan preferiblemente de polímeros del tipo de ácido acrílico reticulado con divinilglicol (comercializados con la marca comercial policarbófilo Noveon® AA-1) y polímeros derivados de ácido acrílico reticulado con alil-sacarosa o alil-pentaeritritol designados como polímeros de tipo carbómero (comercializados con la marca comercial Carbopol®).

Carbómero es el nombre genérico adoptado por varios organismos, incluyendo la Farmacopea de los Estados Unidos-Formulario Nacional (USP-NF), el Consejo de Nombres Adoptados en los Estados Unidos (USAN) y la Farmacopea Europea, para definir diversos tipos de polímeros basados en ácido acrílico reticulados de alto peso molecular, que se comercializan como polímeros Carbopol®. Las patentes estadounidenses n.ºs 2.798.053, 4.267.103, 5.349.030, 4.996.274, 4.509.949, 5.373.044 describen estos polímeros de poli(ácido acrílico), incluyendo del tipo de Carbopol®, que se incorporan al presente documento como referencia. El "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2006, también describe los polímeros de tipo Carbopol® bajo el título "Carbomer", estando incluida también esta monografía en el presente documento como referencia.

Los polímeros de tipo carbómero y el polímero de policarbófilo se fabrican mediante un procedimiento de reticulación. Dependiendo del grado de reticulación y de las condiciones de fabricación, se dispone de diversas calidades de Carbopol. Carbopol® 934 P se reticula con alil-sacarosa y se polimeriza en el disolvente benceno. Carbopol 5984 EP se reticula con alil-sacarosa y se polimeriza en acetato de etilo y ciclohexano. Carbopol® 71G, 971 P, 974 P se reticulan con alil-pentaeritritol y se polimerizan en acetato de etilo. Carbopol® 980 y 981 se reticulan con alil-pentaeritritol y se polimerizan en una mezcla codisolvente de acetato de etilo y ciclohexano. El policarbófilo es un polímero reticulado en divinilglicol y se polimeriza en el disolvente benceno o acetato de etilo. Todos los polímeros fabricados en acetato de etilo se neutralizan mediante hidróxido de potasio al 1-3%.

Aunque Carbopol® 971 P y Carbopol® 974 P se fabrican mediante el mismo procedimiento en condiciones

similares, la diferencia entre ellos es que Carbopol® 971 P (USP29/NF24 homopolímero de carbómero tipo A) tiene un nivel ligeramente menor de agente de reticulación que Carbopol® 974 P (USP29/NF24 homopolímero de carbómero tipo B). Como resultado, Carbopol® 971 P NF tiene una viscosidad de entre 4000 y 11000 cP (medida en el viscosímetro Brookfield RTV a 20 rpm, 25°C, en un mucílago al 0,5% en peso, neutralizado a pH 7,3-7,8), mientras que Carbopol® 974 P NF tiene una viscosidad de entre 29400 y 39400 cP (medida en el viscosímetro Brookfield RTV a 20 rpm, 25°C, en un mucílago al 0,5% en peso, neutralizado a pH 7,3-7,8). Por motivos similares, Carbopol® 981 NF tiene una viscosidad de entre 4.000 y 10.000 cP (medida en el viscosímetro Brookfield RTV a 20 rpm, 25°C, en un mucílago al 0,5% en peso, neutralizado a pH 7,3-7,8), mientras que Carbopol® 980 NF tiene una viscosidad de entre 40,000 y 60,000 cP (medida en el viscosímetro Brookfield RTV a 20 rpm, 25°C, en un mucílago al 0,5%, neutralizado a pH 7,3-7,8).

En una realización incluso más preferida, las formulaciones mucoadhesivas usadas en la presente invención contienen al menos un polímero de tipo carbómero seleccionado de los polímeros de ácido acrílico reticulado con alil éteres de pentaeritrol, al menos un poli(ácido acrílico) reticulado con divinilglicol y estriol en una cantidad de manera que permita administrar menos de o igual a 0,1 mg/día.

El polímero de tipo carbómero se elige preferiblemente de aquellos cuya síntesis no requiere el uso de benceno como disolvente, tal como Carbopol® 71G NF, Carbopol® 971P NF, Carbopol® 974P NF, Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981 NF y Carbopol® 5984 EP. Más preferiblemente, el polímero de tipo carbómero se elige de aquellos polimerizados en acetato de etilo o en una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano. Incluso más preferiblemente, el polímero de tipo carbómero se elige de aquellos polimerizados en acetato de etilo o en una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano y con una viscosidad de entre 4.000 y 11.000 cP.

En una realización particularmente preferida, las formulaciones contienen al menos dos polímeros bioadhesivos, uno es un homopolímero de tipo carbómero seleccionado de Carbopol® 971P NF y Carbopol® 981 NF y el otro es el policarbófilo Noveon® AA-1, y una cantidad de estriol menor del o igual al 0,03% en peso de la formulación.

En una realización más preferida, las formulaciones contienen al menos el policarbófilo Noveon® AA-1 y Carbopol® 971P NF, y una cantidad de estriol menor del o igual al 0,03% en peso de la formulación.

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

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

Dichas formulaciones pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

Las formulaciones usadas en la presente invención se administran preferiblemente en una cantidad suficiente para formar una capa sobre toda la superficie vaginal y para obtener un régimen de dosificación eficaz y seguro. Por ejemplo, en el caso de las formulaciones semisólidas, habitualmente es de entre 1 y 5 gramos.

Los dispositivos que pueden usarse para la administración de las formulaciones semisólidas usadas en la presente invención son cualquiera de los aplicadores de una sola dosis o de dosis individual conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo un aplicador con un émbolo o con un fuelle.

La dosis de estriol que va a administrarse a las pacientes según la presente invención será menor de 0,3 mg/día, preferiblemente menor de 0,1 mg/día.

En particular, el estriol se administra en dosis de entre 0,002 y 0,07 mg/día (2 y 70 µg/día), preferiblemente de entre 0,002 y 0,05 mg/día (2 y 50 µg/día), más preferiblemente de entre 0,01 y 0,05 mg/día (10 y 50 µg/día), de manera especialmente preferible de entre 0,02 y 0,05 mg/día (20 y 50 µg/día), para la prevención y/o el tratamiento de la atrofia genitourinaria debida a deficiencia de estrógenos en mujeres con alta probabilidad de desarrollar un tumor dependiente de estrógenos, particularmente un cáncer positivo para receptores estrógenicos.

En otra realización particular, el estriol se administra en dosis de entre 0,002 y 0,07 mg/día (2 y 70 µg/día), preferiblemente de entre 0,002 y 0,05 mg/día (2 y 50 µg/día), más preferiblemente de entre 0,01 y 0,05 mg/día (10 y 50 µg/día), de manera especialmente preferible de entre 0,02 y 0,05 mg/día (20 y 50 µg/día), para el tratamiento de la atrofia genitourinaria debida a deficiencia de estrógenos en mujeres que han padecido o que padecen un tumor dependiente de estrógenos en tratamiento con cualquier terapia que inhibe la producción de estrógenos o que interfiere con la acción de estos últimos en células tumorales.

Dada la alta seguridad de las formulaciones usadas en la presente invención, el tratamiento o la prevención de la atrofia vaginal pueden realizarse simultáneamente al tratamiento o la prevención del tumor dependiente de hormonas.

La duración del tratamiento y/o la prevención de la atrofia genitourinaria y el régimen de administración de las presentes formulaciones dependerán del estado de la paciente, de la respuesta al tratamiento y de la terapia concomitante. Por ejemplo, se administrará una dosis de entre 0,002 y 0,07 mg, preferiblemente de entre 0,01 y 0,05 mg al día durante 2 ó 3 semanas, y se continuará con una dosis de entre 0,002 y 0,07 mg, preferiblemente de entre 0,01 y 0,05 mg dos veces a la semana durante el tiempo necesario para mantener el estado trófico de la mucosa vaginal, sin interrumpir el tratamiento. Alternativamente, se administrará una dosis de entre 0,002 y 0,07 mg, preferiblemente de entre 0,01 y 0,05 mg al día durante 2 ó 3 semanas, y esto se continuará con una dosis de entre 0,002 y 0,07 mg, preferiblemente de entre 0,01 y 0,05 mg dos veces a la semana durante algunas semanas, por ejemplo entre 6 y 10 semanas, interrumpiendo por tanto el tratamiento hasta que los síntomas aparezcan de nuevo. Alternativamente, dada la alta seguridad de las formulaciones usadas en los métodos de la presente invención, su administración podría continuarse con una dosis diaria, o una dosis dos veces a la semana, entre 0,002 y 0,07 mg, preferiblemente entre 0,01 y 0,05 mg, durante más de 3 semanas, o más de 10 semanas, respectivamente.

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

15 Ensayo

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

Descripción

20 Las formulaciones sometidas a ensayo fueron dos geles vaginales basados en estriol T1 (ITFE al 0,002%) y T2 (ITFE al 0,005%) con la siguiente composición:

	Compuesto	cantidad	cantidad
Principio activo	Estriol	0,002%	0,005%
Excipientes	Carpopol® 971 (0,5%)	2%	2%
	Policarbófilo Noveon® AA-1 (1,5%)		
	Glicerina	10%	10%
	Metilparabeno	0,16%	0,16%
	Propilparabeno	0,02%	0,02%
	Hidróxido de sodio	c.s.p. pH = 4,5	c.s.p. pH = 4,5
	Agua	c.s.p. 100%	c.s.p. 100%

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

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

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

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

Grupo B: tratado con ITFE al 0,005% (n = 20)

30 Grupo C: tratado con ITFE al 0,002% (n = 20)

Grupo D: tratado con ITFE al 0% (Placebo "P") (n = 10)

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

35 El día antes de comenzar el tratamiento, las pacientes se sometieron a evaluación ginecológica y a una citología cervico-vaginal.

En el primer día de tratamiento, se administró por vía vaginal la formulación correspondiente al grupo asignado a todas las pacientes y sólo se extrajeron muestras de sangre en los tiempos de 0 (antes de la dosis), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 h (después de la dosis) de las 42 voluntarias del estudio farmacocinético.

En el segundo día, se repitió la administración a todas las pacientes y sólo se extrajo sangre de las 42 voluntarias.

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

administración.

En el día 21, todas las pacientes recibieron la última dosis del tratamiento y sólo se extrajeron muestras de sangre en los tiempos de 0 (antes de la dosis), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 h (después de la dosis) de las 42 voluntarias del estudio farmacocinético. Se evaluó la tolerabilidad local 12 horas después de la administración.

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

Evaluación del efecto sobre la atrofia vaginal

- 10 Se fijaron los frotis vaginales extraídos durante la evaluación ginecológica de los días 0 y 22 con una disolución soluble en agua para obtener el citodiagnóstico (etanol/metanol EDTA) y se tiñeron según la técnica de Papanicolaou para la evaluación cualitativa del estado citológico y el recuento de las células superficiales (CS), las células intermedias (CI) y las células parabasales (CP), que se usarán en la determinación posterior del índice de maduración (IM) y del valor de maduración (VM).

El valor de maduración (VM) se calcula a partir del índice de maduración (IM) tal como sigue = $0,2 \times \% \text{ de células parabasales} + 0,6 \times \% \text{ de células intermedias} + 1,0 \times \% \text{ de células superficiales}$.

- 15 Los datos de las evaluaciones cualitativas y cuantitativas (IM y VM) se muestran en las tablas I, II y III.

Tabla I Frecuencia del patrón citológico en el día 0 (nivel inicial) y en el día 22 (tras la administración de las formulaciones T1, T2, R o placebo).

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

- 20 Tabla II Índice de maduración (IM) basado en el recuento diferencial de células superficiales (CS), células intermedias (CI) y células parabasales (CP) en los días 0 y 22 y diferencia con los niveles iniciales (ΔCS , ΔCI y ΔCP) tras la administración de las formulaciones T1, T2, R y P.

	CS/300: Valor medio \pm DE			CI/300: Valor medio \pm DE			CP/300: Valor medio \pm DE		
	Día 0	Día 22	ΔCS	Día 0	Día 22	ΔCI	Día 0	Día 22	ΔCP
T1	12,92 \pm 23,67	110,08 \pm 79,80	97,15 \pm 79,44	177,00 \pm 117,11	174,00 \pm 72,36	-3,00 \pm 107,71	110,08 \pm 126,83	15,92 \pm 43,98	-94,15 \pm 118,65
T2	10,75 \pm 12,17	111,25 \pm 71,45	100,50 \pm 76,84	207,00 \pm 105,51	187,75 \pm 71,25	-19,25 \pm 71,38	82,25 \pm 112,73	1,00 \pm 3,46	-81,25 \pm 111,46
R	9,50 \pm 14,00	150,75 \pm 73,55	141,25 \pm 66,39	209,00 \pm 95,82	149,25 \pm 73,55	59,75 \pm 126,06	81,50 \pm 102,24	0,00 \pm 0,00	-81,50 \pm 102,24
P	15,50 \pm 14,63	23,00 \pm 18,26	7,50 \pm 4,55	198,00 \pm 123,90	206,50 \pm 94,21	8,50 \pm 34,12	86,50 \pm 135,48	70,50 \pm 109,2	-16,00 \pm 32,40

Tabla III Valor de maduración (VM) en los días 0 y 22 y diferencia con el nivel inicial (ΔVM) tras la administración de las formulaciones T1, T2, R y P.

Tratamiento	VM: Valor medio \pm DE		
	Día 0	Día 22	ΔVM
T1	47,12 \pm 18,73	72,51 \pm 14,34	25,38 \pm 22,85
T2	50,13 \pm 15,89	74,70 \pm 9,57	24,57 \pm 23,43
R	50,50 \pm 14,47	80,08 \pm 9,84	29,58 \pm 15,63
P	50,53 \pm 19,68	53,67 \pm 16,68	3,13 \pm 4,17

Por tanto puede concluirse que el método de tratamiento de la presente invención es eficaz para revertir la atrofia vaginal.

- 25 Evaluación de los niveles plasmáticos de estriol

Se determinó la concentración plasmática de estriol mediante cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (CL-EM/EM) en las muestras de sangre extraídas en los tiempos de 0 (antes de la dosis), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 h (después de la dosis) en los días 0, 1, 21 y 22 de las 42 pacientes voluntarias.

ES 2 700 614 T3

Los niveles de plasma obtenidos en el primer día de tratamiento y en el día 21 se muestran en las tablas IV y VI y en el gráfico 1.

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

5 Tabla IV Niveles plasmáticos de estriol tras la administración de una sola dosis de las formulaciones T1, T2 y R. Día 1

Tiempo (h)	Niveles plasmáticos de estriol: Valor medio \pm DE (pg/ml)		
	T1	T2	R
0	1,48 \pm 3,46	5,17 \pm 17,90	10,33 \pm 35,80
0,5	65,24 \pm 45,54	87,59 \pm 79,24	62,45 \pm 78,01
1	72,43 \pm 45,46	108,57 \pm 79,76	83,36 \pm 72,14
2	48,63 \pm 25,79	105,20 \pm 64,12	161,40 \pm 98,58
3	35,53 \pm 30,05	92,81 \pm 64,15	180,88 \pm 85,98
4	20,46 \pm 12,27	57,78 \pm 25,77	165,34 \pm 68,88
6	5,57 \pm 6,30	21,82 \pm 17,83	106,43 \pm 46,98
8	1,56 \pm 3,67	9,02 \pm 10,82	65,02 \pm 52,91
12	1,65 \pm 3,86	3,86 \pm 10,02	34,20 \pm 45,02
24	1,89 \pm 5,12	3,85 \pm 9,25	0,56 \pm 1,92

Tabla V Parámetros farmacocinéticos (\pm DE) de estriol tras la administración de una sola dosis diaria de las formulaciones T1, T2 y R. Día 1

	C _{máx} (pg/ml) Dosis corregida	T _{máx} (h)	AUC _{0-t} (pg/ml x h) Dosis corregida	AUC _{0-∞} (pg/ml x h) Dosis corregida	t _½ (h)	MRT (h)
T1	60,57 \pm 27.	1,29 \pm 0	171,65 \pm 80	194,29 \pm 73	1,59 \pm	3,99 \pm
T2	106,40 \pm 63	2,38 \pm 1	406,75 \pm 19	461,53 \pm 17	1,65 \pm	4,57 \pm
R	210,06 \pm 82	3,04 \pm 1	1221,97 \pm 5	1431,21 \pm 8	2,52 \pm	5,79 \pm

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

Tiempo (h)	Niveles plasmáticos de estriol: Valor medio \pm DE (pg/ml)		
	T1	T2	R
0	BLQL	BLQL	4,98 \pm 6,45
0,5	5,18 \pm 8,07	2,48 \pm 6,14	4,92 \pm 6,54
1	8,40 \pm 10,29	10,56 \pm 14,39	7,33 \pm 8,28
2	11,20 \pm 9,92	17,79 \pm 17,01	23,94 \pm 11,60
3	13,00 \pm 7,25	19,32 \pm 13,88	38,58 \pm 21,40
4	8,47 \pm 6,28	16,30 \pm 9,16	60,08 \pm 25,51
6	1,63 \pm 4,21	7,28 \pm 5,62	72,36 \pm 39,18
8	0,87 \pm 3,00	1,85 \pm 3,43	76,17 \pm 34,78
12	BLQL	BLQL	74,81 \pm 41,68
24	BLQL	BLQL	3,47 \pm 7,40

BLQL=por debajo del límite de cuantificación inferior (5 pg/ml)

10 Tabla VII Parámetros farmacocinéticos (\pm DE) de estriol tras la administración de dosis diarias de las formulaciones T1, T2 y R. Día 21

	C _{ssmáx} (pg/ml) Dosis corregida	T _{ssmáx} (h)	C _{ssmin} (pg/ml) corregida	AUC _{ssmáx} (pg/ml x h) Dosis corregida
T1	13,77 \pm 8,03	2,17 \pm 0,94	0,0 \pm 0,0	36,33 \pm 30,52
T2	22,80 \pm 15,78	3,25 \pm 1,14	0,0 \pm 0,0	73,71 \pm 46,86
R	89,95 \pm 38,55	7,67 \pm 3,06	2,97 \pm 5,49	800,11 \pm 363,51

Por tanto, puede concluirse que el perfil de seguridad de las formulaciones de la presente invención es altamente favorable puesto que la exposición sistémica a estriol tras la administración repetida es casi insignificante (extremadamente baja). Adicionalmente, la exposición sistémica es significativamente menor que la que se produce tras la administración del producto de referencia.

15 Además, aunque la exposición sistémica a estriol es significativamente menor, las formulaciones de la presente invención producen un aumento similar del valor de maduración en el día 22 en comparación con el día 0, lo que

ES 2 700 614 T3

indica un efecto similar al del producto de referencia en la mucosa vaginal.

REIVINDICACIONES

1. Uso de estriol en la preparación de una formulación farmacéutica para administración vaginal con capacidad para autolimitar la absorción de estriol, para la prevención y/o el tratamiento de la atrofia genitourinaria en mujeres que padecen o que han padecido un tumor dependiente de estrógenos o mujeres que son portadoras de mutaciones genéticas BRCA1 o BRCA2; y en el que la formulación farmacéutica proporciona estriol en una dosis menor de 0,3 mg/día.
2. Uso de estriol según la reivindicación 1, en la prevención o el tratamiento de la atrofia genitourinaria debida a deficiencia de estrógenos en mujeres que son portadoras de mutaciones genéticas BRCA1 o BRCA2, o que tienen antecedentes personales de cáncer de mama, cáncer de endometrio, hiperplasia de endometrio atípica, lesiones preneoplásicas, melanoma dependiente de estrógenos, cáncer de ovario dependiente de estrógenos, tumor hepático dependiente de estrógenos o miomas.
3. Uso de estriol según la reivindicación 1, en la prevención o el tratamiento de la atrofia genitourinaria debida a deficiencia de estrógenos en mujeres que padecen o que han padecido cáncer de mama, cáncer de endometrio, hiperplasia de endometrio atípica, lesiones preneoplásicas, melanoma dependiente de estrógenos, cáncer de ovario dependiente de estrógenos, tumor hepático dependiente de estrógenos o miomas; en el que dichas mujeres están en tratamiento con al menos un fármaco que inhibe la producción o que interfiere con la acción de los estrógenos en el organismo, o en el que dichas mujeres se han sometido a una ablación de ovarios.
4. Uso según la reivindicación 3, en el que el fármaco se selecciona del grupo que consiste en un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, un inhibidor de receptores estrogénicos, un inhibidor de aromatasa y un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante.
5. Uso según las reivindicaciones anteriores, en el que la formulación farmacéutica proporciona estriol en una dosis menor de 0,1 mg/día.
6. Uso según la reivindicación 5, en el que la formulación farmacéutica proporciona estriol en una dosis de entre 0,002 y 0,07 mg/día.
7. Uso según la reivindicación 6, en el que la formulación farmacéutica proporciona estriol en una dosis de entre 0,01 y 0,05 mg/día.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la formulación farmacéutica es un gel mucoadhesivo, geles en crema o crema que contiene al menos un polímero bioadhesivo.
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho polímero bioadhesivo se selecciona del grupo que consiste en polímeros de celulosa, gomas naturales, alginato de sodio, polioxietilenos, polímeros acrílicos y mezclas de los mismos.
10. Uso según la reivindicación 9, en el que dicho polímero bioadhesivo se selecciona del grupo que consiste en metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
11. Uso según la reivindicación 9, en el que dicho polímero bioadhesivo se selecciona del grupo que consiste en polímeros del tipo de ácido acrílico reticulado con divinilglicol y polímeros derivados de ácido acrílico reticulado con alil-sacarosa o alil-pentaeritritol.
12. Uso según las reivindicaciones 8, 9 ó 11, en el que la formulación farmacéutica contiene al menos un poliácido acrílico reticulado con divinilglicol y al menos un polímero de ácido acrílico reticulado con alil éteres de pentaeritritol.
13. Uso según la reivindicación 12, en el que el ácido acrílico reticulado con alil éteres de pentaeritritol son los polimerizados en acetato de etilo o en una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano que tienen una viscosidad de entre 4.000 y 11.000 cP.
14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que las cantidades de dicho polímero acrílico reticulado con divinilglicol y/o dichos polímeros derivados de ácido acrílico reticulado con alil-sacarosa o alil-pentaeritritol están comprendidas individualmente entre el 0,05 y el 5% en peso de la formulación, preferiblemente entre el 0,1 y el 2%, más preferiblemente entre el 0,25 y el 1,5%.
15. Formulación farmacéutica que comprende estriol para administración vaginal con capacidad para autolimitar la absorción de estriol para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la atrofia genitourinaria en mujeres, en la que dichas mujeres padecen o han padecido un tumor dependiente de estrógenos o son portadoras de mutaciones genéticas BRCA1 o BRCA2; y en la que la formulación farmacéutica proporciona estriol en una dosis menor de 0,3 mg/día.

Figura 1

