

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 873**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/566 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61P 15/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2009 PCT/EP2009/060304**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2010 WO10069621**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2009 E 09781638 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2376086**

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

30 Prioridad:

19.12.2008 ES 200803623

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

05.04.2019

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 2 707 873 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 atrofia vaginal en mujeres con riesgo de patología cardiovascular

- 5 Esta invención se refiere al uso de estriol en la preparación de una formulación farmacéutica para administración vaginal con la capacidad de autolimitar la absorción de estriol. Esta formulación es útil en la prevención y/o el tratamiento de atrofia urogenital en mujeres que padecen o han padecido una patología cardiovascular.

Estado de la técnica

- 10 Los estrógenos y otras hormonas sexuales femeninas se producen principalmente en los ovarios y actúan a lo largo de la vida sobre distintos tejidos y órganos. Las células de estos órganos, entre los que destacan la mama y el útero, poseen receptores para los estrógenos y para otras hormonas. Las hormonas estrogénicas ejercen su acción uniéndose a dichos receptores y poniendo en marcha distintos procesos fisiológicos o patológicos. Entre otras funciones fisiológicas, son las responsables del desarrollo y las modificaciones que la mama y el útero sufren en los distintos periodos de la vida (pubertad, embarazo, lactancia, menopausia). Pero los estrógenos pueden intervenir también en procesos patológicos, induciendo, por ejemplo, enfermedades coronarias, accidentes cerebro-vasculares o enfermedades tromboembólicas.

- 20 Durante el climaterio femenino se da una disminución progresiva de la producción de estrógenos por los ovarios que suele ir acompañada de una serie de signos, síntomas y patologías. El signo principal es la desaparición de la menstruación (menopausia) y la aparición de múltiples síntomas de naturaleza hormonal y psíquica, siendo los trastornos vasomotores (sofocos y sudoración) y la atrofia genitourinaria los más comunes.

- 25 Al descender la producción de estrógenos ocurre una gradual disminución de la mucosa vaginal, uretral y vesical. Al hacerse más marcada esta atrofia, pueden aumentar los síntomas genitales -prurito y ardor vaginal, vaginitis atrófica, dispareunia y sangrados traumáticos- y los urológicos -infecciones a repetición, disuria e incontinencia urinaria-. El déficit hormonal desencadena además una disminución del tejido de sostén que puede provocar prolapsos e incontinencia de orina al esfuerzo.

- 30 Aunque la atrofia urogenital es consecuencia natural del climaterio y la menopausia, los trastornos asociados frecuentemente repercuten en la calidad de vida de la mujer, por lo que es importante que los médicos detecten tempranamente su presencia e indiquen un tratamiento.

- 35 Se debe tener en cuenta que los síntomas de atrofia vaginal y la necesidad de tratamiento son mayores cuanto mayor es la edad de la mujer posmenopáusica. Sin embargo, a mayor edad la probabilidad de padecer una patología cardiovascular es mayor, ya que el riesgo de sufrir una enfermedad tromboembólica, coronaria o cerebrovascular aumenta con la edad.

- 40 A pesar de que la terapia estrogénica suele ser muy eficaz en la reversión de la atrofia urogenital por déficit hormonal, por los riesgos que conlleva no se recomienda su uso en mujeres con atrofia vaginal que tienen antecedentes de patología tromboembólica venosa (por ejemplo, trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar) o de enfermedad coronaria o cerebrovascular (tales como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Por el mismo motivo, tampoco se recomienda en mujeres que tienen probabilidad elevada de padecer una enfermedad cardiovascular, como es el caso de las mujeres posmenopáusicas de mayor edad.

- 50 Aunque la atrofia urogenital por déficit estrogénico no siempre requiere tratamiento sistémico mediante una terapia de reemplazo hormonal por vía oral sino que se prefiere la administración de estrógenos por vía vaginal, se debe tener en cuenta que esta vía no está exenta de riesgos. Las hormonas estrogénicas administradas localmente pueden absorberse y pasar a nivel sistémico aumentando el riesgo de causar enfermedades coronarias, accidentes cerebrovasculares (ictus) y/o enfermedades tromboembólicas.

- 55 El estriol es uno de los estrógenos utilizados en el tratamiento de la atrofia urogenital, en particular por vía vaginal. Las formulaciones vaginales de estriol actualmente comercializadas se suelen administrar en una dosis de 0,5 mg/día (500 µg/día) durante las primeras 2-3 semanas de tratamiento, seguida de una dosis de 0.5 mg 2 o 3 veces/semana.

EP 1 652 535 A divulga la administración de estriol para el tratamiento de la atrofia urogenital mediante composiciones farmacéuticas mucoadhesivas.

- 60 Dessole Salvatore et al., Menopause 2004, vol. 11, no.1 49-56; Bottiglione F. et al., Maturitas 1995, vol. 22, no.3, 227-232; Foidart, J. M. et al., Maturitas 1991, vol. 13, no. 2, 99-107; Birkhäuser M. et al., Arch. Gynecol. 1986, 239 (3-4), 228-31; and Iosif C. S., Arc. Gynecol. Obstet. 1992, vol. 251, no. 3, 115-120 se refieren a la administración intravaginal durante, al menos, 2 semanas de diferentes formulaciones de estriol en mujeres posmenopáusicas para el tratamiento de los síntomas urogenitales relacionados con el déficit estrogénico.

65

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

5 WO 2009/000954 A hace referencia a la administral vaginal repetida de bajas dosis de estriol para el tratamiento de la atrofia urogenital.

Sin embargo, por los riesgos que conllevaría, no se recomienda su administración en mujeres que han padecido o tienen elevada probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular.

10 En consecuencia, el alivio de la atrofia urogenital por déficit estrogénico en mujeres que han sufrido enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o enfermedad tromboembólica venosa o que tienen probabilidad elevada de padecer una enfermedad cardiovascular es una cuestión aún sin resolver. En particular, es un problema no resuelto en aquellas mujeres posmenopáusicas más alejadas de la menopausia, es decir de mayor edad.

15 **Resumen de la invención**

Los inventores de la presente han encontrado que, sorprendentemente, ciertas formulaciones vaginales de estriol constituyen un sistema capaz de autolimitar la absorción de estriol.

20 Han visto que, al comenzar el tratamiento con las formulaciones de la presente invención, cuando el epitelio vaginal está atrófico, se produce una absorción baja de estriol que se manifiesta en un área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática de estriol versus tiempo menor de 1000 pg/mlxh, preferiblemente menor de 750 pg/ml x h. Una vez que la administración repetida de estas formulaciones ha revertido la atrofia vaginal, hecho que,
25 sorprendentemente, ocurre a los pocos días (entre los 2 y 15 días, particularmente entre los 2 y 10 días, más particularmente entre los 2 y 7 días, incluso más particularmente entre los 2 y 5 días) tras iniciar el tratamiento, la absorción de estriol es insignificante y el área bajo la curva ha descendido de forma significativa respecto a la inicial, pasando a ser menor de 500 pg/ml x h, preferiblemente menor de 250 pg/ml x h. Por lo tanto, las formulaciones de la presente invención pueden ser utilizadas sin riesgo o con riesgo significativamente reducido para el tratamiento o la
30 prevención de la atrofia urogenital en mujeres con probabilidad elevada de padecer una enfermedad cardiovascular o en mujeres que padecen o han padecido una enfermedad cardiovascular.

Los inventores de la presente han visto también que, sorprendentemente, al hacer el tratamiento de la atrofia vaginal con las formulaciones comercialmente disponibles la exposición sistémica al estriol no muestra cambios significativos a lo largo del tratamiento (aunque al final el epitelio se ha vuelto eutrófico) mientras que, como ya se
35 mencionó, tras su tratamiento con las formulaciones de la presente invención la exposición sistémica desciende notablemente durante el tratamiento.

En consecuencia, la administración por vía vaginal de las formulaciones de estriol de la presente invención permite prevenir y/o tratar la atrofia urogenital por déficit estrogénico al mismo tiempo que consigue evitar o disminuir muy
40 significativamente el riesgo asociado a la terapia estrogénica de provocar una enfermedad cardiovascular.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención es el uso de estriol en la preparación de una formulación farmacéutica para administración vaginal con la capacidad de autolimitar la absorción de estriol, para la prevención
45 y/o el tratamiento de la atrofia urogenital en mujeres, teniendo dichas mujeres una elevada probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o que padecen o han padecido una patología cardiovascular seleccionadas entre mujeres que padecen o han padecido de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, tromboflebitis superficial, trombofilia y/o migraña severa con aura; y donde la formulación farmacéutica proporciona estriol en una dosis menor a 0.3 mg/ día.

50 En otras palabras, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende estriol para administración vaginal con la capacidad de autolimitar la absorción de estriol, que va a usarse en la prevención y/o el tratamiento de atrofia urogenital en mujeres, dichas mujeres padecen o han padecido una patología cardiovascular, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, tromboflebitis superficial, trombofilia y/o migraña severa con aura; y donde la formulación farmacéutica proporciona estriol en una dosis inferior a 0.3
55 mg/día.

Breve descripción de las figuras

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

Descripción detallada de la invención

65 En el contexto de la presente invención se considera que mujeres con antecedentes de una enfermedad cardiovascular, y/o tienen al menos uno de los factores de riesgo establecidos, concretamente: edad cada vez mayor (por ejemplo mujeres mayores de 50, o mayores de 60 años), susceptibilidad genética (por ejemplo antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, mutaciones genéticas asociadas con enfermedades cardiovasculares),

patologías concomitantes (migraña grave con aura, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes insulino dependiente, cardiopatía, valvulopatía etc.) y estilo de vida (tabaquismo, sedentarismo, obesidad, dieta rica en grasas, etc.) se consideran mujeres con alta probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular.

5 Más específicamente, en el contexto de la presente invención, las patologías cardiovasculares incluyen cualquier enfermedad o trastorno del sistema cardiovascular relacionada con la acción de los estrógenos o que podrían considerarse como una contraindicación de la terapia con estrógenos. Por ejemplo, enfermedad de arterias coronarias (o cardiopatía coronaria), accidente cerebrovascular (ECV o ictus) y enfermedad tromboembólica venosa (ETV, que comprende trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), tromboflebitis superficial o trombofilia.

10 Particularmente, las mujeres posmenopáusicas, preferiblemente mayores de 55, más preferiblemente mayores de 60, incluso más preferiblemente mayores de 65, constituyen una población con una probabilidad aumentada de padecer una enfermedad cardiovascular asociada a terapia con estrógenos y pueden beneficiarse del tratamiento con las formulaciones autolimitantes de la absorción de estriol de la presente invención.

15 Por otro lado, las mujeres que tienen un antecedente personal de patología tromboembólica venosa (por ejemplo, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, tromboflebitis superficial o trombofilia), de enfermedad cerebrovascular o coronaria (tal como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) o de migraña con aura, pueden beneficiarse también del tratamiento con las formulaciones autolimitantes de la absorción de estriol de la presente invención.

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

25 Una realización de la presente invención se refiere al uso de dichas formulaciones autolimitantes de la absorción de estriol en la prevención y/o el tratamiento de atrofia urogenital en mujeres con probabilidad elevada de padecer una patología cardiovascular.

30 Una realización preferida se refiere al uso de dichas formulaciones en mujeres posmenopáusicas alejadas de la menopausia (de mayor edad). En realizaciones particulares, dichas mujeres habían comenzado la menopausia hace al menos 5 años, preferiblemente 10, más preferiblemente 15, incluso más preferiblemente 20 años o más, al inicio del tratamiento.

35 Otra realización se refiere al uso de dichas formulaciones autolimitantes de la absorción de estriol en la prevención y/o el tratamiento de atrofia urogenital en mujeres que padecen o han padecido una patología cardiovascular.

40 En concreto, el uso de dichas formulaciones en mujeres, preferiblemente mujeres posmenopáusicas que sufren o han sufrido una enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, tromboflebitis superficial, trombofilia y/o migraña grave con aura.

45 Como ya se mencionó, las formulaciones farmacéuticas útiles en el método de tratamiento de la presente invención son aquellas que constituyen un sistema auto-limitante de la absorción de estriol. En el contexto de la presente invención, una formulación con la capacidad de autolimitar la absorción de estriol es una que proporciona una absorción baja de hormona (picos plasmáticos de estriol menores de 150 pg/ml, preferiblemente menores de 125 pg/ml) cuando la mucosa vaginal está atrófica y la absorción es insignificante (que se manifiesta en picos plasmáticos de estriol próximos a los valores fisiológicos basales en mujeres posmenopáusicas) una vez que la atrofia ha sido revertida por acción local de estriol.

50 En particular, la formulación farmacéutica puede ser cualquiera que al ser administrada por vía vaginal proporcione 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, después de la administración una vez al día repetida durante un tiempo entre 1 y 4 semanas, más particularmente entre 2 y 3 semanas, y tras este periodo si la administración continúa.

55 De acuerdo con una realización preferida, la formulación farmacéutica de la presente invención puede ser cualquiera que haga posible un descenso significativo de la exposición sistémica al estriol (cuantificada utilizando el AUC de concentraciones plasmáticas de estriol en función del tiempo) después de su administración diaria repetida durante varios días, una vez que se ha revertido la atrofia vaginal. En particular, es cualquiera que proporcione un 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 comienzo del tratamiento, más particularmente en el primer día del tratamiento y un 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 particularmente menor de 250 pg/ml x h después de la administración una vez al día repetida durante un tiempo entre 1 y 4 semanas, en particular entre 2 y 3 semanas, y tras este periodo si la administración continúa.

65 En una realización especialmente preferida, la formulación farmacéutica de la presente invención puede ser cualquiera que haga posible una exposición sistémica casi insignificante una vez que se ha revertido la atrofia

urogenital. Particularmente, es cualquiera que proporcione un AUC menor de o igual a 150 pg/mlxh después de la administración una vez al día repetida durante un tiempo entre 1 y 4 semanas, preferiblemente entre 2 y 3 semanas, y tras este periodo si la administración continúa.

5 La formulación farmacéutica puede estar, por ejemplo, en forma sólida (óvulos, comprimidos, etc.), semisólida (geles, cremas, etc.), líquida o espuma. Y puede contener cualesquiera de los excipientes conocidos por un experto en la materia.

10 De acuerdo con una realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son formulaciones semisólidas, por ejemplo geles, cremigeles o cremas.

En una realización preferida, son geles, cremigeles o cremas mucoadhesivas que contienen al menos un polímero bioadhesivo (gelificante y/o espesante) y una cantidad de estriol tal que permite administrar menos de 0.3 mg / día.

15 En una realización más preferida las formulaciones mucoadhesivas de la presente invención contienen al menos dos polímeros bioadhesivos y una cantidad de estriol tal que permite administrar menos de 0.3 mg / día, preferiblemente menos de 0,1 mg / día, más preferiblemente aún entre 0.07 y 0.002 mg / día. Por ejemplo, las formulaciones pueden contener estriol en una cantidad menor de o igual al 0.03% en peso, preferiblemente menor de 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 son elegidos entre polímeros celulósicos, gomas naturales, alginato sódico, polioxietilenos, homo o copolímeros acrílicos y sus mezclas.

25 Los polímeros celulósicos pueden ser seleccionados entre metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica (CMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Las gomas naturales pueden ser elegidas por ejemplo entre goma guar, goma karaya, goma xantano y veegum. Los polímeros acrílicos son preferiblemente seleccionados entre polímeros del tipo ácido acrílico entrecruzado con divinilglicol (comercializados bajo la marca Noveon® AA-1 Polycarbophil) y polímeros derivados del ácido acrílico entrecruzado con alilsacarosa o alilpentaeritritol denominados polímeros de tipo carbómero (comercializados bajo la marca Carbopol®).

35 Carbómero es el nombre genérico adoptado por varias agencias, incluyendo el Formulario Nacional de la Farmacopea Estadounidense ("*United States Pharmacopeia–National Formulary*") (USP-NF), Consejo de Nombres Adoptado por los Estados Unidos ("*United States Adopted Names Council*") (USAN) y la Farmacopea Europea, para definir diversos tipos de polímeros a base de ácido acrílico entrecruzado 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), que incluyen el tipo Carbopol®, que se incorporan en el presente documento como referencia. El "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2006, también describe los polímeros de tipo Carbopol® con el título "Carbomer", estando esta monografía incluida en el presente documento como referencia.

40 Los polímeros de tipo carbómero y el polímero de policarbofilo se fabrican mediante un procedimiento de entrecruzamiento. Dependiendo del grado de entrecruzamiento y las condiciones de fabricación, están disponibles diversas calidades de Carbopol. El Carbopol® 934 P está entrecruzado con alilsacarosa y se polimeriza en un disolvente de benceno. El Carbopol 5984 EP está entrecruzado con alilsacarosa y se polimeriza en acetato de etilo y ciclohexano. Carbopol® 71G, 971 P, 974 P están entrecruzados con alilpentaeritritol y se polimerizan en acetato de etilo. Carbopol® 980 y 981 están entrecruzados con alilpentaeritritol y se polimerizan en una mezcla de codisolvente de acetato de etilo y ciclohexano. El policarbofilo es un polímero entrecruzado en divinilglicol y se polimeriza en disolvente de benceno o acetato de etilo. Todos los polímeros fabricados en acetato de etilo se neutralizan mediante hidróxido de potasio al 1-3%.

45 Aunque Carbopol® 971 P y Carbopol® 974 P se fabrican mediante el mismo procedimiento en condiciones similares, la diferencia entre los mismos es que el Carbopol® 971 P (USP29/NF24 Carbomer Homopolymer Type A) tiene un nivel ligeramente inferior de agente de entrecruzamiento que el Carbopol® 974 P (USP29/NF24 Carbomer Homopolymer Type B). Como resultado, el Carbopol® 971 P NF tiene una viscosidad de entre 4000 y 11000 cP (medida en un viscosímetro Brookfield RTV a 20 rpm, 25°C, en un mucílago al 0,5% en peso, neutralizado hasta pH 7.3-7.8), mientras el Carbopol® 974 P NF tiene una viscosidad de entre 29400 y 39400 cP (medida en un viscosímetro Brookfield RTV a 20 rpm, 25°C, en un mucílago al 0,5% en peso, neutralizado hasta pH 7,3-7,8). Por motivos similares, el Carbopol® 981 NF tiene una viscosidad de entre 4.000 y 10.000 cP (medida en un viscosímetro Brookfield RTV a 20 rpm, 25°C, en un mucílago al 0,5% en peso, neutralizado hasta pH 7.3-7.8), mientras el Carbopol® 980 NF tiene una viscosidad de entre 40.000 y 60.000 cP (medida en un viscosímetro Brookfield RTV a 20 rpm, 25°C, en un mucílago al 0.5% en peso, neutralizado hasta pH 7.3-7.8).

50 En una realización incluso más preferida, las formulaciones mucoadhesivas usadas en los métodos de la presente invención contienen al menos un polímero de tipo carbómero seleccionado de polímeros de ácido acrílico

entrecruzado con aliléteres de pentaeritritol, al menos un poli(ácido acrílico) entrecruzado con divinilglicol y estriol en una cantidad tal que permite 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, tales 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 Noveon® AA-1 Polycarbophil y una cantidad de estriol menor o igual al 0.03% en peso de la formulación.

En una realización más preferida las formulaciones contienen al menos Noveon® AA-1 Polycarbophil y Carbopol® 971P NF y una cantidad de estriol menor de o igual al 0.03% en peso de la formulación.

Cada uno de los polímeros es incorporado en la cantidad necesaria para proporcionar a la formulación las propiedades fisicoquímicas y organolépticas adecuadas para la administración vaginal. En el caso de los polímeros acrílicos la cantidad estará entre 0.05 y 5 % en peso de la formulación, preferiblemente entre 0.1 y 2 %, más preferiblemente entre 0.25 y 1.5 %.

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

Dichas formulaciones pueden ser preparadas por procedimientos conocidos por un experto en la materia.

Las formulaciones utilizadas en los métodos de la presente invención son preferiblemente administradas en una cantidad suficiente para formar una capa sobre toda la superficie vaginal y para obtener un régimen posológico eficaz y seguro. Por ejemplo en el caso de formulaciones semisólidas, usualmente entre 1 a 5 gramos.

Los dispositivos que se pueden utilizar para la administración de las formulaciones semisólidas usadas en el método de la presente invención son cualquiera de aquellos aplicadores unidosis o monodosis conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo un aplicador con émbolo o con fuelle.

La dosis de estriol a administrar a las pacientes tratadas con los métodos de la presente invención será menor de 0.3 mg / día, más preferiblemente menor de 0.1 mg / día.

En una realización particular de la presente invención el estriol es administrado en dosis entre 0.002 y 0.07 mg/día (2 y 70 µg/día), preferiblemente entre 0.002 y 0.05 mg/día (2 y 50 µg/día), más preferiblemente entre 0.01 y 0.05 mg/día (10 y 50 µg/día), de forma especialmente preferida entre 0.02 y 0.05 mg/día (20 y 50 µg/día), para la prevención y/o el tratamiento de atrofia urogenital por déficit estrogénico en mujeres con elevada probabilidad de padecer una patología cardiovascular, preferiblemente en mujeres posmenopáusicas alejadas de la menopausia.

En otra realización particular el estriol es administrado en dosis entre 0.002 y 0.07 mg/día (2 y 70 µg/día), preferiblemente entre 0.002 y 0.05 mg/día (2 y 50 g/día), más preferiblemente entre 0.01 y 0.05 mg/día (10 y 50 g/día), de forma especialmente preferida entre 0.02 y 0.05 mg/día (20 y 50 g/día), para el tratamiento de atrofia urogenital por déficit estrogénico en mujeres que han padecido o padecen una patología cardiovascular, preferiblemente en mujeres que han padecido o padecen enfermedad de arterias coronarias, accidente cerebrovascular y enfermedad tromboembólica venosa.

Dada la elevada seguridad de las formulaciones utilizadas en los métodos de la presente invención, el tratamiento y/o la prevención de la atrofia vaginal se puede hacer simultáneamente al tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

La duración del tratamiento y/o la prevención de la atrofia urogenital y el régimen de administración de las presentes formulaciones van a depender del estado de la paciente, la respuesta al tratamiento y la terapia concomitante. Por ejemplo, se administrará una dosis entre 0.002 y 0.07 mg, preferiblemente entre 0.01 y 0.05 mg al día durante 2 o 3 semanas, y se continuará con una dosis entre 0.002 y 0.07 mg, preferiblemente 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. De forma alternativa, se administrará una dosis entre 0.002 y 0.07 mg, preferiblemente entre 0.01 y 0.05 mg, al día durante 2 o 3 semanas, y se continuará con una dosis entre 0.002 y 0.07 mg, preferiblemente entre 0.01 y 0.05 mg, dos veces a la semana durante algunas semanas, por ejemplo entre 6 y 10 semanas, interrumpiendo entonces el tratamiento hasta que vuelvan a aparecer los síntomas. De forma alternativa, dada la elevada seguridad

de las formulaciones usadas en los métodos de la presente invención, su administración podría continuarse con una dosis diaria, o dos veces a la semana, de entre 0.002 y 0.07 mg, preferiblemente de entre 0.01 y 0.05 mg, durante más de 3 semanas, o más de 10 semanas, respectivamente.

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

Ensayo

- 10 Farmacocinética y eficacia comparativas de dos formulaciones de estriol de la invención versus una formulación de estriol comercial (Ovestinon® crema Organon) en mujeres posmenopáusicas.

Descripción

- 15 Las formulaciones ensayadas fueron dos geles vaginales a base de estriol T1 (ITFE 0.002%) y T2 (ITFE 0.005%) con la siguiente composición:

	Compuesto	cantidad	cantidad
Principio Activo	Estriol	0.002%	0.005%
Excipientes	Carbopol® 971(0.5%)	2%	2%
	Polycarbophil Noveon® AA-1 (1.5%)		
	Glicerina	10%	10%
	Metilparaben	0.16%	0.16%
	Propilparaben	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%

- 20 Estas formulaciones fueron comparadas con una formulación placebo, sin estriol, y una formulación comercialmente disponible (Ovestinon® crema, con 0.1 % de estriol).

En el ensayo participaron 70 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 a cada paciente de los grupos B, C y D 1 g de gel al día por vía vaginal y a cada paciente del grupo A 0,5 g de crema al día por vía vaginal.

- 30 Grupo A: tratado con Ovestinon (Referencia "R") (n = 20)
 Grupo B: tratado con ITFE 0.005% (n = 20)
 Grupo C: tratado con ITFE 0.002% (n = 20)
 Grupo D: tratado con ITFE 0 % (Placebo-"P") (n = 10)

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

El día anterior a comenzar el tratamiento, las pacientes se sometieron a evaluación ginecológica y a una citología cérvico-vaginal.

- 40 El primer día de tratamiento se administró a todas las pacientes por vía vaginal la formulación correspondiente al grupo asignado y únicamente a las 42 voluntarias del estudio farmacocinético se les extrajeron muestras de sangre a tiempo 0 (pre-dosis), 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 h (post-dosis).

El segundo día se repitió la administración a todas las pacientes y se extrajo sangre sólo a las 42 voluntarias.

- 45 Los días 3 a 20 del tratamiento se administró diariamente por vía vaginal a todas las pacientes la correspondiente formulación. Los días 7 y 14 se evaluaron eficacia y tolerabilidad subjetivas inmediatamente antes de la administración.

- 50 El día 21 todas las pacientes recibieron la última dosis del tratamiento y únicamente a las 42 voluntarias del estudio farmacocinético se les extrajeron muestras de sangre a tiempo 0 (pre-dosis), 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 h (post-dosis). La tolerabilidad local se evaluó 12 horas después de la administración.

El día 22 todas las pacientes se sometieron a evaluación ginecológica y a una citología cérvico-vaginal y sólo a las 42 voluntarias se les extrajeron muestras de sangre en los tiempos antes mencionados.

Valoración del efecto sobre la atrofia vaginal

5 Los frotis vaginales extraídos durante la evaluación ginecológica de los días 0 y 22 fueron fijados con solución hidrosoluble para citodiagnóstico (etanol / metanol EDTA) y teñidos según la técnica de Papanicolau para la evaluación cualitativa del estado citológico y el recuento de células superficiales (SC), intermedias (IC) y parabasales (PC), que se utilizarán en la posterior determinación del índice de maduración (IM) y del valor de maduración (VM).

10 El Valor de Maduración (VM) se calcula a partir del Índice de Maduración (IM) de la siguiente forma = $0.2 \times \% \text{ células parabasales} + 0.6 \times \% \text{ células intermedias} + 1.0 \times \% \text{ células superficiales}$.

Los datos de las valoraciones cualitativas y cuantitativas (IM y VM) se muestran en las tablas I, II y III

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

Patrón citológico	T1		T2		R		P	
	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 (SC), intermedias (IC) y parabasales (PC) en los días 0 y 22 y diferencia con los niveles basales (ΔSC , ΔIC y ΔPC) después de la administración de las formulaciones T1, T2, R y P.

	SCs/300: Valor medio \pm SD			ICs/300: Valor medio \pm SD			PCs/300: Valor medio \pm SD		
	Día 0	Día 22	ΔSC	Día 0	Día 22	ΔIC	Día 0	Día 22	ΔPC
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 18.65
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

25 Tabla III Valor de maduración (MV) en los días 0 y 22 y diferencia con el nivel basal (ΔMV) después de la administración de las formulaciones T1, T2, R y P.

Tratamiento	MV: Valor medio \pm SD		
	Día 0	Día 22	ΔMV
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±19.68	53.67±16.68	3.13±4.17
---	-------------	-------------	-----------

Por lo tanto, se puede concluir que el método de tratamiento de la presente invención es eficaz en revertir la atrofia vaginal.

5 Valoración de los niveles plasmáticos de estriol

La concentración plasmática de estriol fue determinada por cromatografía líquida/ espectrometría de masa (LC-MS/MS) en las muestras sanguíneas extraídas a tiempo 0 (pre-dosis), 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 h (post-dosis) los días 0,1, 21 y 22 a las 42 pacientes voluntarias.

10 Los niveles plasmáticos obtenidos en el primer día de tratamiento y en el día 21 se muestran en las tablas IV y VI y en la gráfica 1.

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

15 Tabla IV Niveles plasmáticos de estriol después de la administración de una única dosis de las formulaciones T1, T2 y R. Día 1.

Tiempo (h)	Niveles plasmáticos estriol: Valor Medio ± SD (pg/mL)		
	T1	T2	R
0	1.48 ± 3.46	5.17 ± 17.90	10.33 ± 35.80
0.5	65.24 ± 45.54	87.59 ± 79.24	62.45 ± 78.01
1	72.43 ± 45.46	108.57 ± 79.76	83.36 ± 72.14
2	48.63 ± 25.79	105.20 ± 64.12	161.40 ± 98.58
3	35.53 ± 30.05	92.81 ± 64.15	180.88 ± 85.98
4	20.46 ± 12.27	57.78 ± 25.77	165.34 ± 68.88
6	5.57 ± 6.30	21.82 ± 17.83	106.43 ± 46.98
8	1.56 ± 3.67	9.02 ± 10.82	65.02 ± 52.91
12	1.65 ± 3.86	3.86 ± 10.02	34.20 ± 45.02
24	1.89 ± 5.12	3.85 ± 9.25	0.56 ± 1.92

20 Tabla V Parámetros farmacocinéticos (±SD) de estriol después de la administración de una única dosis diaria de las formulaciones T1, T2 y R. Día 1

	C _{max} (pg/mL) Dosis corregida	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (pg/mL×h) Dosis corregida	AUC _{0-∞} (pg/mL×h) Dosis corregida	t _{1/2} (h)	MRT (h)	
25	T1	60.57±27.21	1.29±0.8 9	171.65±80.18	194.29±73.81	1.59±0.82	3.99±3.33
30	T2	106.40±63.01	2.38±1.2 3	406.75±199.53	461.53±176.88	1.65±0.82	4.57±2.59
35	R	210.06±82.36	3.04±1.1 0	1221.97±549.0 6	1431.21±807.5 7	2.52±2.30	5.79±3.38

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

Tiempo (h)	Niveles plasmáticos estriol: Valor Medio ± SD (pg/mL)		
	T1	T2	R
0	BLQL	BLQL	4.98±6.45
0.5	5.18± 8.07	2.48±6.14	4.92± 6.54
1	8.40± 10.29	10.56±14.39	7.33± 8.28
2	11.20± 9.92	17.79±17.01	23.94± 11.60

3	13.00± 7.25	19.32±13.88	38.58± 21.40
4	8.47± 6.28	16.30±9.16	60.08± 25.51
6	1.63± 4.21	7.28±5.62	72.36± 39.18
8	0.87± 3.00	1.85±3.43	76.17± 34.78
12	BLQL	BLQL	74.81± 41.68
24	BLQL	BLQL	3.47± 7.40

BLQL=below the lower quantification limit (5 pg/mL)

Tabla VII Parámetros farmacocinéticos (±SD) de estriol después de la administración de dosis diarias de las formulaciones T1, T2 y R. Día 21

5

	C _{ssmax} (pg/mL) Dosis corregida	T _{ssmax} (h)	C _{ssmin} (pg/mL)	AUC _{ssmax} (pg/mL×h) Dosis corregida
T1	13.77±8.03	2.17±0.94	0.0±0.0	36.33±30.52
T2	22.80±15.78	3.25±1.14	0.0±0.0	73.71±46.86
R	89.95±38.55	7.67±3.06	2.97±5.49	800.11±363.51

10

Por lo tanto, se puede concluir que el perfil de seguridad de las formulaciones de la presente invención es altamente favorable puesto que la exposición sistémica al estriol luego de administración repetida es casi insignificante (extremadamente baja). Adicionalmente, la exposición sistémica es significativamente menor que la producida después de la administración del producto de referencia.

15

Por otra parte, aunque la exposición sistémica al estriol es significativamente menor, las formulaciones de la presente invención producen un aumento similar del valor de maduración en el día 22 respecto al día 0, indicando un efecto similar al del producto de referencia en la mucosa vaginal.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de estriol en la preparación de una formulación farmacéutica de administración vaginal con la capacidad de autolimitar la absorción de estriol, para la prevención y/o el tratamiento de la atrofia urogenital en mujeres, que padecen o han padecido una patología cardiovascular, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, tromboflebitis superficial, trombofilia y/o migraña severa con aura, y donde la formulación farmacéutica proporciona estriol en una dosis inferior a 0.3 mg/día.
- 10 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la dosis de estriol es menor a 0.1 mg / día.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2 en el que la formulación farmacéutica proporciona una dosis de estriol está entre 0.002 y 0.07 mg / día.
- 15 4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el que la dosis de estriol está entre 0.01 y 0.05 mg / día.
5. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la formulación farmacéutica es un gel mucoadhesivo, cremigel o crema que contiene al menos un polímero bioadhesivo.
- 20 6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5 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 sus mezclas.
- 25 7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6 en el que dicho polímero bioadhesivo se selecciona del grupo que consiste en metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica (CMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
- 30 8. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho polímero bioadhesivo se selecciona del grupo que consiste en polímeros del tipo de ácido acrílico entrecruzado con divinilglicol y polímeros derivados de ácido acrílico entrecruzado con alilsacarosa o alilpentaeritritol.
- 35 9. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 5, 6 u 8, en el que la formulación farmacéutica contiene al menos un poli(ácido acrílico) entrecruzado con divinilglicol y al menos un polímero de ácido acrílico entrecruzado con aliléteres de pentaeritritol.
- 40 10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el ácido acrílico entrecruzado con aliléteres de pentaeritritol son aquellos polimerizados en acetato de etilo o en una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano, con una viscosidad preferentemente entre 4000 y 11000 cP.
- 45 11. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 10 en el que las cantidades de dicho polímero acrílico entrecruzado con divinilglicol y/o dichos polímeros derivados de ácido acrílico entrecruzado con aliléteres de sacarosa o aliléteres de 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%.
- 50 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la enfermedad coronaria es infarto de miocardio, y donde la embolismo pulmonar es tromboembolismo pulmonar.
- 55 13. Una formulación farmacéutica que comprende estriol para su administración por vía vaginal, con la capacidad de autolimitar la absorción de estriol, para su uso en la prevención y/o tratamiento de la atrofia urogenital femenina, donde dichas mujeres padecen o han padecido una enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, tromboflebitis superficial, trombofilia y/o migraña severa con aura; y donde dicha formulación farmacéutica proporciona estriol en una dosis inferior a 0.3 mg/día.
14. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 13 donde la enfermedad coronaria es infarto de miocardio y donde el embolismo pulmonar es tromboembolismo pulmonar.

Figura 1

