

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 282**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2012 PCT/GB2012/050475**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2012 WO12117257**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2012 E 12709150 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2680813**

54 Título: **Forma farmacéutica de dietilestilbestrol y uso para el tratamiento de cáncer de próstata o mama**

30 Prioridad:  
**03.03.2011 US 201113040143**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.11.2019**

73 Titular/es:  
**NAL PHARMACEUTICAL GROUP LIMITED  
(100.0%)  
Room 2109 Windsor House, 311 Gloucester Road  
Causeway Bay, Hong Kong SAR., CN**

72 Inventor/es:  
**CHOW, DIANA SHU-LIAN;  
AKO, ROLAND A.;  
RYOO, JE PHIL;  
CHU, CHUN KWONG y  
WANG, ZHENG**

74 Agente/Representante:  
**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 733 282 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**

Forma farmacéutica de dietilestilbestrol y uso para el tratamiento de cáncer de próstata o mama

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales para la inserción en la boca para la adsorción selectiva por el tejido de la mucosa, en particular para la administración de agentes medicinales donde es deseable un inicio de acción rápido y no es deseable un efecto hepático de primer paso. En particular, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica del fármaco anticáncer de próstata y anticáncer de mama dietilestilbestrol.

**Antecedentes de la invención**

El cáncer de próstata es la segunda causa principal de nuevos casos de cáncer en hombres en el mundo y la sexta causa principal de muerte por cáncer en hombres. En los EE UU, más de dos (2) millones de hombres padecen actualmente cáncer de próstata y se estima que hubo aproximadamente 30.000 muertes debido a la enfermedad en 2008.

El dietilestilbestrol (DES) es un estrógeno (hormona sexual femenina) no esteroideo sintético. Se ha usado en el tratamiento de carcinoma prostático tanto dependiente de andrógenos como independiente de andrógenos. DES fue el primer fármaco eficaz para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico en 1941. Se sintetizó por primera vez en Londres por Dodds en 1938. DES es económico de fabricar, sin embargo, sus propiedades biológicas son similares a las de los caros estrógenos naturales.

El dietilestilbestrol oral es una forma farmacéutica eficaz para el tratamiento de cáncer de próstata. Induce niveles castrados de testosterona en suero. Estudios han demostrado que DES puede mejorar la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata avanzado comparado con orquiectomía y hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). Esto es debido a sus efectos positivos en el hueso al reducir la osteoporosis y retrasar el desarrollo de metástasis de unión. La terapia de DES oral para el cáncer de próstata se asocia con exceso de efectos secundarios cardiovasculares (ataque al corazón, ictus y trombosis). Se piensa que los efectos secundarios cardiovasculares de DES están asociados con el metabolismo de DES en el hígado. Cuando se dan estrógenos por vía oral, son objeto de efecto de primer paso intestinal y hepático que produce altas concentraciones de hormonas en el hígado lo que fomenta la síntesis de proteínas de coagulación como fibrinógeno.

El dietilestilbestrol (DES) es eficaz en el tratamiento de carcinoma tanto dependiente de andrógenos (ADPCa) como independiente de andrógenos (AIPCa). La terapia oral de DES para cáncer de próstata se asocia con exceso de efectos secundarios cardiovasculares (ataque al corazón, ictus y trombosis). Se piensa que los efectos secundarios cardiovasculares de DES están asociados con el metabolismo de DES en el hígado. Cuando se dan estrógenos por vía oral, son objeto de efecto de primer paso intestinal y hepático que produce altas concentraciones de hormonas en el hígado lo que fomenta la síntesis de proteínas de coagulación como fibrinógeno.

La publicación de patente en EE UU 2010/0016445 a Beer divulga métodos para tratar cáncer de próstata que comprenden administrar por vía transdérmica una cantidad terapéuticamente eficaz de dietilestilbestrol (DES), o una sal farmacéuticamente aceptable o complejo del mismo, a un sujeto. La publicación de patente en EE UU 2003/0147936 divulga métodos y productos para el tratamiento hormonal primario de cánceres de próstata de estadio temprano, de riesgo bajo e intermedio por implantes prostáticos de fármacos supresores de andrógenos formulados como fusionados con un portador lipóide o encapsulados en microcápsulas o en cápsulas de Silastic se proporciona. Tales implantes prostáticos dan una liberación lenta constante de sus contenidos a la próstata durante periodos extendidos por biodegradación y difusión. Estos métodos se diseñan para administrar bajos niveles de DES a largo plazo. La presente forma farmacéutica y método de tratamiento administra altos niveles terapéuticos de DES rápidamente al tiempo que evita los efectos secundarios perjudiciales.

El documento WO2009/029543 divulga formulaciones farmacéuticas que comprenden un agente terapéutico atrapado en un hidrogel biodegradable de éster de sacarosa.

El documento US2010/0112050 divulga una composición farmacéutica que comprende una matriz soluble en agua que comprende una cantidad eficaz de un agente farmacéuticamente activo y un potenciador de absorción, que es uno o más ésteres de ácidos grasos de sacarosa, que tiene un HLB de aproximadamente 8-16.

El dietilestilbestrol (DES) es eficaz en el tratamiento de carcinoma tanto dependiente de andrógenos (ADPCa) como independiente de andrógenos (AIPCa).

**Compendio de la invención**

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Hemos descubierto una matriz soluble en agua que se puede incorporar a una forma farmacéutica oral sólida, en película o líquida, para la inserción en la boca como un medio para administrar de forma eficaz a, y transportar agentes farmacéuticos activos selectivamente a través del tejido de la mucosa bucal en el paciente. Este sistema de matriz soluble en agua administra el agente farmacéutico activo de forma eficaz y rápida al cuerpo a través de las membranas mucosas en la boca. Este sistema es idealmente adecuado para administrar DES.

Muchos cánceres de próstata necesitan suministro de la hormona masculina testosterona para crecer. La testosterona se produce por los testículos y las glándulas suprarrenales. El estilbestrol reduce el nivel de testosterona en el cuerpo. Produce esto haciendo que el cerebro piense que hay demasiadas hormonas sexuales circulando en cuerpo. Cuando se produce esto, la producción de testosterona se 'apaga'. Este nivel reducido de testosterona puede ayudar a ralentizar el crecimiento de las células cancerosas y puede producir que el cáncer disminuya de tamaño.

La terapia de DES oral para cáncer de próstata se asocia con exceso de efectos secundarios cardiovasculares (ataque al corazón, ictus y trombosis). Se piensa que los efectos secundarios cardiovasculares de DES están asociados con el metabolismo de DES en el hígado. Cuando se dan estrógenos por vía oral, son objeto de efecto de primer paso intestinal y hepático que produce altas concentraciones de hormonas en el hígado lo que fomenta la síntesis de proteínas de coagulación como fibrinógeno.

El fibrinógeno es una glucoproteína de 340 kD que se sintetiza en el hígado y ayuda a parar la hemorragia formando coágulos sanguíneos para tapan el área de hemorragia. Circula en plasma a una concentración de 2-4 g/l, con una semivida de 4 días. El papel fisiológico principal del fibrinógeno es la coagulación de la sangre. En la etapa final de la cascada de coagulación, el fibrinógeno se convierte en fibrina mediante la trombina para formar un coágulo de fibrina. La primera etapa en esta conversión es el corte de los fibrinopéptidos A y B de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  del fibrinógeno por la trombina. La molécula residual formada se denomina un monómero de fibrina. Un coágulo suelto de fibrina se desarrolla según monómeros de fibrina polimerizan espontáneamente. La formación de un gel de fibrina insoluble firme depende del entrecruzamiento del polímero por la actividad transglutaminasa del factor XIIIa (otro factor de coagulación). En algunos pacientes con bajo equilibrio de coagulación respecto a fibrinolisis, niveles de fibrinógeno mayores de lo normal pueden fomentar la formación de coágulos en ausencia de hemorragia activa.

El reconocimiento de los efectos secundarios cardiovasculares ha llevado al desarrollo de formulaciones y vías de administrar DES que evitarán el metabolismo hepático. Según la presente divulgación, la administración de DES es a través de la vía yugal usando una película de disolución oral de DES (ODF-DES). La vía yugal evita el hígado y potencialmente disminuye los efectos secundarios cardiovasculares de DES y aumenta la biodisponibilidad.

La matriz de dosis oral de esta invención transporta estos agentes farmacéuticamente activos selectivamente a través de la membrana de la mucosa en la boca evitando el sistema GI de modo que se evitan las irritaciones GI y la desactivación del agente activo en el aparato GI. Sin inactivación GI, se necesita menos agente activo para producir un resultado terapéutico. Además, la matriz de la forma farmacéutica oral de esta invención libera rápidamente el agente farmacéuticamente activo para transporte rápido al torrente sanguíneo del paciente. El transporte de los agentes activos selectivamente a través de las membranas de la mucosa de la boca está facilitado por la incorporación de uno o más ésteres de ácidos grasos de sacarosa que tienen un equilibrio hidrofílico lipofílico (HLB) combinado de aproximadamente 8 hasta aproximadamente 16 con el agente activo para formar la matriz. Los ésteres de ácidos grasos de sacarosa son un potenciador de absorción eficaz. La matriz de la forma farmacéutica oral de esta invención produce biodisponibilidad mejorada y administración del agente farmacéutico activo DES con inicio rápido de la eficacia terapéutica para el paciente.

La matriz de dosis oral, el agente farmacéuticamente activo y el éster de ácido graso de sacarosa, se pueden añadir a ingredientes adicionales para producir formas farmacéuticas tal como una película, un sólido de liberación rápida tal como un polvo o un gránulo, un comprimido, y también un líquido que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del agente farmacéuticamente activo, DES. Esta matriz de dosis oral cuando se incorpora en un comprimido, película u otra forma farmacéutica sólida o unidad de dosis sólida puede comprender además una mezcla polimérica de polivinilpirrolidona y un alginato polimérico. Esta forma farmacéutica sólida es de un tamaño adecuado para la inserción en la boca.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico de las concentraciones en plasma de fibrinógeno (FBN) y DES de ratas Sprague-Dawley dosificadas con ODF y solución oral de DES (n = 4).

La figura 2 es un gráfico de las concentraciones en plasma de FBN y DES de ratas Sprague-Dawley dosificadas con ODF-DES (n = 4).

La figura 3 es un gráfico de las concentraciones en plasma de FBN y DES de ratas Sprague-Dawley dosificadas con solución oral de DES (n = 4).

La figura 4 es un gráfico de las concentraciones en plasma de FBN y DES de ratas Sprague-Dawley dosificadas con ODF y solución oral de DES (n = 4).

5 La figura 5 es un gráfico de las concentraciones en plasma de FBN y DES de ratas Sprague-Dawley dosificadas con ODF-DES (n = 4).

La figura 6 es un gráfico de las concentraciones en plasma de FBN y DES de ratas Sprague-Dawley dosificadas con solución oral de DES (n = 4).

## 10 Descripción detallada

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

15 Según esta divulgación, se proporciona una nueva matriz de administración para administrar DES a un paciente por medio de una absorción selectiva a través de membranas mucosas localizadas en la boca. La absorción es el movimiento del fármaco al torrente sanguíneo. Esta divulgación se refiere a una matriz que se puede incorporar en nuevas formas farmacéuticas orales tal como una película o comprimido y una forma farmacéutica líquida. El término forma farmacéutica oral incluirá, pero sin estar limitado a, un comprimido de disgregación oral, pasta, gel, líquido, emulsión, película, piruleta, pastilla, parche yugal y gingival, gránulo y formas farmacéuticas en polvo. Los términos forma farmacéutica o unidad posológica significan la combinación de la matriz, que comprende una agente farmacéutico activo, DES, y uno o más ésteres de ácidos grasos de sacarosa que tienen un HLB combinado de aproximadamente 8 hasta aproximadamente 16, preferiblemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 16, con ingredientes adicionales para formar un comprimido, pasta, gel, líquido, emulsión, película, piruleta, pastilla, parche yugal o gingival, gránulo y forma farmacéutica en polvo para inserción en la boca de un paciente. Las formas farmacéuticas son preferiblemente solubles en agua. La forma farmacéutica contiene una cantidad eficaz de DES distribuido en la misma. DES es prácticamente insoluble en agua y soluble en etanol, cloroformo, éter dietílico, acetona, dioxano, acetato de etilo, alcohol metílico, aceites vegetales, y soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos. El DES de la presente invención puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de DES. Los ejemplos no limitantes de tales sales serían mono y di sódica, mono y di potásica, mono y difosfato y monoglucuronido. El término agente farmacéutico como se usa en el presente documento se refiere a DES y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 La forma farmacéutica puede opcionalmente contener una mezcla polimérica de polivinilpirrolidona y un alginato polimérico. Cuando la forma farmacéutica es un sólido, se puede contornea a un tamaño adecuado para la inserción en la boca. Las formas farmacéuticas sólidas preferidas son una película (ODF) y un comprimido (ODT). La inserción en la boca preferiblemente se produce por inserción sublingual o yugal lo que permite que el agente farmacéutico se administre al paciente selectivamente a través de la mucosa en la boca, evitando mediante ello el sistema GI y permitiendo la administración eficaz de DES sin causar formación en exceso de fibrinógeno y los efectos secundarios cardiovasculares relacionados tal como ataque al corazón, ictus y trombosis.

40 En algunos casos, la forma farmacéutica se coloca sobre la lengua donde también puede tener lugar la absorción. Las formas farmacéuticas de esta invención actúan como un dispositivo portador para transmitir el DES a un paciente de una manera rápida y eficaz. Preferiblemente, la forma farmacéutica líquida se colocará debajo de la lengua para la absorción sublingual. Cuando solo están presentes DES y el éster de ácido graso de sacarosa en el líquido, entonces el líquido es la forma farmacéutica.

50 Esta divulgación también se dirige a un proceso para el tratamiento de carcinoma prostático tanto dependiente de andrógenos como independiente de andrógenos. El dietilestilbestrol también se usa para el tratamiento de cáncer de mama. En el tratamiento de cáncer de mama, se administran desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 15 mg por dosis de DES de una a tres veces al día. En otra forma de realización se administran desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,5 mg por dosis de DES de una a tres veces al día. En el tratamiento de cáncer próstata, se administran desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 15 mg por dosis de DES de una a tres veces al día. Una forma de realización preferida contiene de aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 15 mg administrados de una a tres veces al día. En otra forma de realización, la dosis es desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 5 mg administrados de una a tres veces al día. DES puede ser DES o una sal farmacéuticamente aceptable de DES.

60 Mediante la inserción de esta forma farmacéutica en la boca del paciente, el agente farmacéutico se administra por absorción selectiva a través del tejido de la mucosa bucal del paciente. En otra forma de realización de la presente invención, la forma farmacéutica se coloca sobre la lengua. En otra forma de realización de la presente invención, una matriz líquida se coloca en la boca del paciente y se mantiene allí hasta que el agente activo se ha absorbido. La absorción puede llevar desde aproximadamente 0,5 minutos hasta aproximadamente 15 minutos, preferiblemente desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 10 minutos y más preferiblemente, de 1 minuto hasta aproximadamente 5 minutos. Colocar la forma farmacéutica líquida en la boca del paciente bajo la lengua es preferido. 65 Las formas farmacéuticas líquidas se pueden aplicar por rociado en la boca desde un dispositivo de spray adecuado o colocar en la boca con un cuentagotas, pipeta o dispositivo similar. Los aplicadores se conocen bien en la técnica.

La dosificación por película, comprimido o líquido es preferiblemente una vez o dos veces al día. La dosificación puede variar según la edad del paciente, la gravedad de la afección y el agente activo particular.

En una forma de realización de la presente invención la forma farmacéutica es una película soluble en agua que comprende la matriz y una mezcla polimérica de polivinilpirrolidona y un alginato polimérico. Preferiblemente, la película contiene desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% en peso de polivinilpirrolidona y desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% del alginato polimérico, ambos pesos se basan en el peso de la película. Esta película se forma a partir de una mezcla acuosa que contiene desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% en peso de polivinilpirrolidona y desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% de la sal alginato, ambos pesos están basados en el peso seco de la mezcla. La sal alginato puede ser cualquier sal farmacéuticamente aceptable convencional, preferiblemente las sales de metales alcalinotérreos y más preferiblemente alginato de sodio. Tanto la polivinilpirrolidona como un alginato polimérico utilizados en formar esta película son solubles en agua. Se usa suficiente agua en la formación de la mezcla acuosa para disolver la polivinilpirrolidona y la sal alginato.

La polivinilpirrolidona que se utiliza en formar esta película tiene un peso molecular desde aproximadamente  $1 \times 10^3$  hasta aproximadamente  $1 \times 10^8$  dalton y el alginato polimérico tiene un peso molecular desde aproximadamente  $1 \times 10^3$  hasta aproximadamente  $1 \times 10^7$  dalton y una viscosidad desde aproximadamente 400 cps hasta aproximadamente 900 cps medida en una solución acuosa al 1%.

En una forma de realización preferida de la presente invención la forma farmacéutica es una película soluble en agua que comprende la matriz y pululano. El pululano típicamente tiene un peso molecular desde aproximadamente 5.000 hasta aproximadamente 5.000.000 dalton y preferiblemente el pululano tiene un peso molecular desde aproximadamente 10.000 hasta aproximadamente 800.000 dalton.

La unidad posológica sólida oral de película tiene un área de superficie desde aproximadamente  $0,25 \text{ cm}^2$  hasta aproximadamente  $20 \text{ cm}^2$  y un peso de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 200 mg, preferiblemente desde aproximadamente  $1 \text{ cm}^2$  hasta aproximadamente  $10 \text{ cm}^2$  y un peso de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg. La película seca tiene un espesor de entre aproximadamente 0,01 mm hasta aproximadamente 5 mm, preferiblemente entre aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 2,5 mm. La película se disolverá en la cavidad bucal en aproximadamente 0,25 minutos hasta aproximadamente 15 minutos, preferiblemente en de aproximadamente 0,5 minutos hasta aproximadamente 10 minutos. Cuando la composición farmacéutica es un comprimido, cuando se coloca en la cavidad bucal se disolverá en de aproximadamente 0,25 minutos hasta aproximadamente 15 minutos.

Cuando la composición farmacéutica es una película y dicha película preferiblemente contiene uno o más potenciadores de absorción en una cantidad desde aproximadamente el 0,1% en peso hasta aproximadamente el 15% en peso de la película, más preferible, dicha película contiene un potenciador de absorción en una cantidad desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso de la película.

Cuando la composición farmacéutica es un comprimido, dicho comprimido preferiblemente contiene uno o más potenciadores de absorción en una cantidad desde aproximadamente el 0,1% en peso hasta aproximadamente el 20% en peso del comprimido, más preferible, dicho comprimido contiene un potenciador de absorción en una cantidad desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 15% en peso del comprimido.

Cuando la composición farmacéutica es un líquido contiene un potenciador de absorción en una cantidad desde aproximadamente el 0,1% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso del líquido.

En formas farmacéuticas sólidas orales de liberación controlada, películas o comprimidos, la proporción de polivinilpirrolidona respecto a alginato polimérico en la mezcla polimérica es desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:3. Al seleccionar diferentes proporciones de polivinilpirrolidona respecto a alginato polimérico, el tiempo de disolución de la película se puede controlar.

Se pueden incorporar polímeros adicionales a la matriz como aditivos de control de la liberación. Los polímeros adicionales adecuados se pueden seleccionar del grupo que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y polietilenglicol y polímeros similares. Preferiblemente, se puede usar hidroxietilcelulosa para disminuir la hidrofiliidad de la película y aumentar el tiempo de disolución a más de 25 minutos para aplicaciones tanto yugales como sublinguales. También se puede incluir hidroxipropilmetilcelulosa para disminuir la hidrofiliidad de la película y al mismo tiempo disminuir el tiempo de disolución al intervalo de 1-5 minutos.

La forma farmacéutica unitaria puede contener aditivos, agentes saborizantes, tensioactivos, colorantes, pigmentos, espesantes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos. Un ejemplo no limitante de un pigmento es dióxido de titanio y un ejemplo no limitante de un espesante es carboximetilcelulosa sódica. También pueden estar presentes plastificantes convencionales tal como glicerol y sorbitol en cantidades de hasta aproximadamente el 40%. Se pueden añadir específicamente ejemplos de aditivos para controlar la liberación tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, e hidroxietilcelulosa. Pueden estar presentes sabores convencionales tal como aceite de

- 5 hierbabuena, azúcar u otros edulcorantes naturales o artificiales y sabores naturales y artificiales en la misma forma de composición de esta invención. Estos aditivos, agentes saborizantes, edulcorantes, plastificantes, tensioactivos y adyuvantes se pueden incorporar a la película añadiéndolos o mezclándolos en la solución acuosa que se usa para formar la película. En general, se desea que estos agentes estén presentes en una cantidad desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20%. La matriz de liberación controlada puede contener uno o más potenciadores de absorción presentes en una cantidad desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20% basado en el peso de la unidad posológica que puede ser una película o comprimido, preferiblemente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20%.
- 10 Cuando la forma farmacéutica unitaria comprende además un tensioactivo no iónico, el tensioactivo no iónico y el éster de ácido graso de sacarosa combinados tienen un HLB combinado de aproximadamente 8 a aproximadamente 17.
- 15 La forma farmacéutica unitaria oral solida de esta invención se puede utilizar para transportar cualquier agente farmacéuticamente activo deseado. Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" designa la cantidad de fármaco o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica deseada de un paciente. Según esta invención, dependiendo del agente farmacéutico que se administra y la respuesta biológica o médica deseada de un paciente deseado por el médico, la cantidad eficaz variará. En general, la cantidad de un agente farmacéuticamente activo administrado convencionalmente en otras formas farmacéuticas unitarias se puede usar y administrar mediante la forma farmacéutica unitaria de esta invención. La dosis del agente farmacéuticamente activo se puede ajustar para considerar diferencias en absorción debidas a la diferente ruta de administración. El término "selectivo" como se usa en el presente documento significa que una parte principal del agente farmacéutico administrado pasa a través de las membranas mucosas de la boca más que a través del aparato digestivo.
- 20 El agente farmacéutico para uso en la forma farmacéutica unitaria oral de esta invención es DES. La cantidad que se presenta en la forma farmacéutica de esta invención será esa cantidad que sea eficaz para tratar cáncer de próstata y cáncer de mama.
- 25 La dosis oral unitaria de esta invención contiene un potenciador de penetración o permeación de la mucosa farmacéuticamente aceptable según las reivindicaciones. Estos potenciadores de penetración o permeación de la mucosa farmacéuticamente aceptables se incorporan en la película o comprimido añadiéndolos o mezclándolos en la solución que se usa para formar la película o comprimido. Estos potenciadores de penetración o permeación de la mucosa farmacéuticamente aceptables están presentes en la cantidad total de aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 20%, preferiblemente de aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20%, más preferiblemente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% y lo más preferiblemente desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 10% basado en el peso de la forma farmacéutica. Los potenciadores de penetración o permeación de la mucosa farmacéuticamente aceptables son uno o más de un éster de ácido graso de sacarosa que se incluyen en la matriz, que es una película, comprimido de disgregación oral, líquido, espray, pasta, gel, película oral, piruleta, pastilla, parche yugal o gingival. El HLB combinado de los ésteres de ácidos grasos de sacarosa tendrán un HLB de aproximadamente 8 hasta aproximadamente 16; preferiblemente de aproximadamente 9 hasta aproximadamente 16 y lo más preferiblemente de aproximadamente 9,5 hasta aproximadamente 16. Los ésteres de ácidos grasos de sacarosa se seleccionan del grupo que consiste en estearato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laurato de sacarosa, behenato de sacarosa, oleato de sacarosa y erucato de sacarosa. La tabla 2 enumera los valores de HLB para ésteres de ácidos grasos de sacarosa y el contenido en monoéster.
- 30
- 35
- 40
- 45

Tabla 1. Valor de HLB de ésteres de ácidos grasos de sacarosa

ÉSTER	Nombre comercial	Valor HLB	Contenido en monoéster
Estearato de sacarosa	S-070	<1	<1%
	S-170	1	1%
	S-270	2	10%
	S-370	3	20%
	S-370 Fine	3	20%
	S-570	5	30%
	S-770	7	40%
	S-970	9	50%
	D-1809	9	50%
	S-1170	11	55%
	D-1811	11	55%
	S-1570	15	70%
	D-1815	15	70%
	S-1670	16	75%
D-1816	16	75%	
Palmitato de sacarosa	p-170	1	1%
	P-1570	15	70%
	D-1615	15	70%
	P-1670	16	80%
Laurato de sacarosa	D-1616	16	80%
	L-195	1	1%
	L-595	5	30%
	LWA-1570	15	70%
	L-1695	16	80%
Behenato de sacarosa	D-1216	16	80%
	B-370	3	20%
Oleato de sacarosa	O-170	1	1%
	OWA-1570	15	70%
Erucato de sacarosa	ER-190	1	0%
	ER-290	2	2%
Éster de sacarosa de ácidos grasos mezclados	POS-135	1	0%

El equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) de un tensioactivo es una medida del grado al que es hidrofílico o lipofílico, determinado calculando valores para las diferentes regiones de la molécula, como se describe por W. C. Griffin "Classification of Surface-Active Agents by 'HLB'", Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1 (1949): 311. y W. C. Griffin "Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants," Journal of the Society of Cosmetic Chemists 5 (1954): 259. Se han sugerido otros métodos, notablemente por J.T. Davies "A quantitative kinetic theory of emulsion type, I. Physical chemistry of the emulsifying agent," Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface. Proceedings of the International Congress of Surface Activity (1957): 426-438.

El HLB para una combinación de componentes con valor de HLB diferente es mediante la siguiente fórmula:

$$\text{HLB para una combinación de componentes} = \frac{\sum_{i=1}^n (H_i \times A_i)}{\sum_{i=1}^n A_i}$$

donde  $H_i$  es el valor de HLB del componente individual y  $A_i$  es la cantidad del componente individual.

La matriz de una forma de realización preferida puede comprender además un tensioactivo no iónico. Los tensioactivos no iónicos preferidos pueden ser uno o más de un polisorbato, polietilenglicol y éster de ácido graso de sorbitano.

El polisorbato útil en la presente invención se selecciona del grupo que consiste en monolaurato de sorbitano polioxietileno (20), monopalmitato de sorbitano polioxietileno (20), sorbitano polioxietileno (20) y monooleato de sorbitano polioxietileno (20).

El éster de ácido graso de sorbitano útil en la presente invención se selecciona del grupo que consiste en monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano y monooleato de sorbitano.

5 La matriz de esta invención puede comprender además un potenciador de absorción secundario seleccionado del grupo que consiste en glicerol, Tween, span, aceite de genjibre, cineol, y terpenos. Los terpenos preferidos incluyen limoneno, cimeno, pineno, pelandreno y similares.

10 La forma farmacéutica oral de la presente invención también puede contener agentes enmascaradores de sabor. Los agentes enmascaradores de sabor pueden ser, por ejemplo, edulcorantes, sabores y agentes bloqueantes.

15 La forma farmacéutica unitaria oral de esta invención se produce formando una solución acuosa de la matriz y polivinilpirrolidona y el alginato polimérico. Al preparar la película, la solución acuosa que contiene polivinilpirrolidona y alginato de sodio se mezcla con el ingrediente farmacéuticamente activo, plastificantes, tensioactivos y aditivos, agentes saborizantes, adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Esta mezcla después se moldea en películas recubriendo y secando en general usando una máquina de recubrimiento y moldeado. Cualquier medio convencional de moldear películas por medio de estas máquinas se puede utilizar al llevar a cabo el procedimiento para formar las películas. La mezcla acuosa que contiene la polivinilpirrolidona, alginato de sodio, ingrediente farmacéuticamente activo, plastificantes, así como ciertos aditivos, agentes saborizantes, adyuvantes farmacéuticamente aceptables, se recubre sobre un soporte antiadherente tal como una película de poliéster. Cualquier soporte antiadherente convencional se puede utilizar para este fin. En general, el soporte antiadherente tiene una superficie de silicona para facilitar la liberación de la película después del secado. Después de que la solución acuosa que contiene la mezcla polimérica de polivinilpirrolidona y polímero de alginato se haya recubierto sobre la superficie del soporte antiadherente, el soporte antiadherente recubierto se calienta a una temperatura para secar la solución recubierta y permitir que la polivinilpirrolidona y el alginato formen una película polimérica con el agente farmacéuticamente activo dispersado en la misma, preferiblemente dispersado uniformemente en la misma. En general secar puede tener lugar desde aproximadamente 60° hasta 80° C o más alto dependiendo del espesor de la película deseada. El tiempo de secado puede variar desde 10 minutos para 4 horas. El secado y la formación de las películas de polivinilpirrolidona y polímero de alginato de sodio se puede llevar a cabo por medios convencionales. Una vez la película está seca, la película se corta con troquel en tamaños estándares y se retira del soporte antiadherente para producir la forma farmacéutica unitaria oral. En general la dosis de uso oral en forma de la película tiene un área de superficie desde aproximadamente 0,25 cm<sup>2</sup> hasta aproximadamente 20 cm<sup>2</sup> y un peso de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 200 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> hasta aproximadamente 10 cm<sup>2</sup> y un peso de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 200 mg y un espesor desde aproximadamente 0,1 mm hasta aproximadamente 5 mm.

40 Al preparar el comprimido de disgregación oral, el éster de ácido graso de sacarosa se disuelve en un solvente tal como alcohol isopropílico a temperatura elevada de aproximadamente 60°C. Se añaden ciertos adyuvantes tal como agentes saborizantes y tensioactivos no iónicos a la solución para formar la solución A. Si se van a incluir en el comprimido agentes de control de la liberación tal como polivinilpirrolidona (PVP) y sal alginato se prepara disolviendo en agua. Se mezclan rellenos y edulcorantes tal como manitol y sacarosa para convertirse en un polvo B. En un granulador de lecho fluido, el polvo B se rocía con la solución A y la solución PVP:alginato opcional. La mezcla se seca hasta que está seca por completo. La mezcla se pasa después a través de un cedazo de malla 20 o proceso similar para producir una granulación. Esta PVP granulada se combina con el agente farmacéuticamente activo, preferiblemente un triptán e ingredientes secos adicionales tal como polímeros adicionales, edulcorantes, lubricantes que tienen un tamaño de partícula equivalente a ser pasado a través de un cedazo de malla 60 para formar la granulación final para la formación de comprimidos. Se preparan después comprimidos de tamaño y forma adecuados por técnicas bien conocidas en las artes farmacéuticas. La formación de comprimidos que se disuelven rápidamente en la cavidad bucal se conoce en la técnica. Tales comprimidos se han descrito, por ejemplo, en los documentos US 7.431.942, 5.464.632 y 5.026560.

55 Las formas farmacéuticas líquidas se preparan disolviendo el agente activo y un potenciador de absorción en agua. Esta forma farmacéutica líquida contiene una cantidad eficaz del agente farmacéuticamente activo disuelto en la misma. Esta forma farmacéutica líquida comprende además uno o más ésteres de ácidos grasos de sacarosa como potenciador de absorción que tiene un HLB combinado de aproximadamente 8 hasta aproximadamente 16; preferiblemente de aproximadamente 9 hasta aproximadamente 16 y más preferiblemente de aproximadamente 9,5 hasta aproximadamente 16. Pueden estar presentes saborizantes convencionales tal como aceite de hierbabuena, saborizantes naturales y artificiales, azúcar u otros edulcorantes naturales o artificiales en la misma forma de composición de esta invención. Estos aditivos, agentes saborizantes, plastificantes y adyuvantes se pueden incorporar en la forma farmacéutica líquida añadiéndolos o mezclándolos en la solución acuosa. Pequeñas cantidades de alcohol pueden ser útiles en lograr la solución de estos compuestos. En general, se desea que estos agentes estén presentes en la cantidad desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20%. Se define saborizante como una sustancia que da sabor a otra sustancia, alterando las características del soluto, produciendo que se vuelva dulce, agrio, picante, etc. Hay tres tipos principales de saborizantes usados en alimentos y útiles en esta invención, con definiciones acordadas en la U.E. y Australia:

*Sustancias saborizantes naturales:* Sustancias saborizantes obtenidas de materias primas vegetales o animales, por procesos físicos, microbiológicos o enzimáticos. Se pueden usar en su estado natural o procesadas para el consumo humano, pero no pueden contener ninguna sustancia saborizante idéntica a la natural o artificial.

5 *Sustancias saborizantes idénticas a las naturales:* Sustancias saborizantes que se obtienen por síntesis o se aíslan mediante procesos químicos, que son químicamente idénticas a sustancias saborizantes presentes de forma natural en productos que se pretende para consumo humano. No pueden contener ninguna sustancia saborizante artificial.

10 *Sustancias saborizantes artificiales:* Sustancias saborizantes no identificadas en un producto natural pretendido para consumo humano, esté o no el producto procesado.

Los siguientes ejemplos describen formas de realización de la presente invención en más detalle.

**Ejemplo 1**

15

Preparación de DES ODF de 1 mg

**Tabla 2. Fórmula de cada tira de ODF (1 mg de DES por 50 mg de película)**

Nombre	DES ODF	
	2 cm x 2 cm	50
Peso/tamaño de la película		
Dosis en dietilestilbestrol		1
	Película seca	Película seca
<b>Ingredientes</b>	<b>mg</b>	<b>% p/p</b>
Dietilestilbestrol	1,00	2,00%
Pululano	35,38	70,75%
Sucralosa	1,00	2,00%
PEG1500	2,50	5,00%
TiO <sub>2</sub>	0,50	1,00%
Sorbitol	1,50	3,00%
Alcohol	0,00	0,00%
Glicerol	5,00	10,00%
Ésteres de ácidos grasos de sacarosa D-1811	1,50	3,00%
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,75	1,50%
Monooleato de sorbitano (Span 80)	0,13	0,25%
Sabor de cereza	0,25	0,50%
Aceite de hierbabuena	0,13	0,25%
Aceite de menta	0,13	0,25%
Mentol	0,25	0,50%
Peso de la película	<b>50,00</b>	<b>100,00%</b>

20

**Tabla 3. Fórmula intermedia**

Fórmula intermedia	mg	%	10 g
<b>Ingredientes</b>			
Alcohol	5,00	36,76%	3,68
Glicerol	5,00	36,76%	3,68
Ésteres de ácidos grasos de sacarosa D-1811	1,50	11,03%	1,10
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,75	5,51%	0,55
Monooleato de sorbitano (Span 80)	0,13	0,92%	0,09
Sabor de cereza	0,25	1,84%	0,18
Aceite de hierbabuena	0,13	0,92%	0,09
Aceite de menta	0,13	0,92%	0,09
Mentol	0,73	5,34%	0,53
Suma	13,60	100%	10

**Tabla 4. Fórmula de trabajo**

Ingredientes	mg	%	20 g
Dietilestilbestrol	1,00	0,51%	0,10
Solución de pululano al 20%	176,88	89,79%	17,96
Sucralosa	1,00	0,51%	0,10
PEG1500	2,50	1,27%	0,25
TiO <sub>2</sub>	0,50	0,25%	0,05
Sorbitol	1,50	0,76%	0,15
NAL1892INT	13,60	6,91%	1,38
Suma	196,98	100%	20,0

Instrucciones de preparación para producir DES ODF

Soluciones madre

- 5 1. Preparación de solución de pululano al 20% (100 gramos)
- Disolver 20 g de pululano en 80 g de agua purificada, y mezclar bien.
- 10 2. Preparación de la fórmula intermedia (10 g) (referencia a la última columna de la tabla 3 para el contenido de cada ingrediente)
- En un vial de vidrio de 20 ml, pesar y añadir ésteres de ácido grasos de sacarosa D1811, glicerina, alcohol, Tween 80, Span 80, sabor a cereza, aceite de menta, aceite de hierbabuena, y mentol. Agitar en el vórtex durante
- 15 aproximadamente 1 minuto y llevar el vial a un baño de agua a 60°C para permitir que se disuelvan los ésteres de sacarosa.
- Preparación de la solución de recubrimiento (20 g de fórmula de trabajo, referencia a la última columna de la tabla 4 para el contenido de cada ingrediente)
- 20 1. En un vaso de precipitado de vidrio, añadir dietilestilbestrol; después añadir 17,96 g de solución madre de pululano al 20%, mezclarlos bien a 60°C.
2. A la mezcla añadir TiO<sub>2</sub> y PEG1500. Mezclarlos bien a 60°C.
3. A la mezcla, añadir sucralosa y sorbitol. Mezclarlos bien a 60°C.
- 25 4. A la mezcla, añadir 1,38 g de solución madre de intermedio NAL1826INT. Mezclarlos bien a 60°C.
5. Después de mezclar, desaerear la solución anterior (solución de recubrimiento) exhaustivamente.

Instrucciones para la fabricación de la película

- 30 1. Poner una lámina de soporte antiadherente PET en un marco de recubrimiento del recubridor/secador Mathis.
2. Echar la solución de recubrimiento desaereada sobre el soporte antiadherente PET. Recubrir la película sobre el soporte antiadherente tirando hacia abajo usando un cuchillo al espesor de aproximadamente 650-750 µm. Después secar la película resultante sobre el soporte antiadherente a 80°C durante 25 minutos.
- 35 3. Cortar la película seca en tiras cada una con un tamaño de 2 cm por 2 cm. El peso diana de cada tira será 50 mg que incluye 1,0 gramo de dietilestilbestrol.

Parámetros farmacocinéticos

- 40 Protocolo para el estudio de la PK comparativa de solución oral y película de disolución oral (ODF) de DES en ratas Sprague Dawley
- Todos los estudios se llevaron a cabo según el Protocolo para Estudios Animales de la Universidad de Houston. Al llegar, se dejó a los animales 7 días para aclimatarse a las condiciones del animalario antes de manipulaciones.
- 45 El diseño del estudio empleado fue diseño paralelo. Los animales se dividieron en dos grupos A y B. Las ratas del grupo A se dosificaron con DES por alimentación forzada oral de suspensión y las ratas del grupo B se dosificaron con ODF-DES a través de la cavidad bucal. Se recogieron muestras de sangre mediante una cánula en la vena yugular.

Procedimientos

- 50 A) Preparación y administración de suspensión oral de DES
- Se preparó la suspensión oral de DES a una concentración de 1 mg/ml dispersando polvo de DES de cápsulas en vehículo de suspensión oral (comprado de PCCA). La mezcla se agitó con el vórtex y se sonicó de modo que el polvo se dispersara uniformemente. A cada animal se le administró después por alimentación forzada oral 1 ml de la suspensión con anestesia ligera con ketamina/xilacina/acepromacina. Se recogieron muestras de sangre de 0,25 ml a las 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 y 30 h tras la dosis en tubos heparinizados, respectivamente. Las muestras de sangre se centrifugaron inmediatamente a 13.000 rpm y el sobrenadante claro (plasma) se recogió y almacenó a -80°C, hasta el análisis.
- 60 B) Preparación y administración de ODF-DES
- Cada película de ODF-DES que contiene 1 mg de DES se cortó en 2 trozos. Con anestesia ligera, ambos trozos se insertaron cuidadosamente en la cavidad bucal de las ratas en cada lado. Se recogieron muestras de sangre a las
- 65 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 y 30 h en tubos heparinizados. Las muestras se centrifugaron y el plasma se recogió y almacenó a -80°C.

## C) Preparación de muestras y análisis

5 DES se extrajo de las muestras de plasma usando acetato de etilo a una proporción de 1:5. Se transfirieron cien microlitros de plasma a un vial y se añadieron 500 µl de acetato de etilo y 10 µl de daidaceína (estándar interno) 5 µM. La mezcla se agitó con el vórtex y se centrifugó y el sobrenadante claro se secó al aire y se reconstituyó con 100 µl de acetonitrilo al 50%. La mezcla reconstituida se analizó usando un ensayo validado de LC-MS/MS.

## D) Análisis de los datos

10 Los datos se analizaron usando el software WinNonlin

## Administración de la suspensión oral

15 Se preparó la suspensión oral de DES a una concentración de 1 mg/ml dispersando polvo de DES de cápsulas en vehículo de suspensión oral (comprado de PCCA). Se puede usar cualquier vehículo de suspensión comercialmente disponible. Se pueden encontrar fórmulas en la *USP Pharmacist's Pharmacopeia 2005:218, 347, 376, 408-413* y en la *2006 United States Pharmacopeia (USP) 29 - National Formulary 24, 2006: 1395, 2731-2735, 3263, 3456*. La mezcla se agitó con el vórtex y se sonicó de modo que no fueran visibles partículas de polvo. A cada animal (n = 4) se le administró después por alimentación forzada oral 1 ml de la suspensión con anestesia ligera con ketamina/xilacina/acepromacina. Se recogieron muestras de sangre de 0,25 ml de la vena de la cola a las 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 y 30 h tras la dosis en tubos heparinizados, respectivamente. Las muestras de sangre se centrifugaron inmediatamente a 13.000 rpm y el sobrenadante claro (plasma) se recogió y almacenó a -80°C, hasta el análisis.

## 25 Diseño experimental

Se determinaron los niveles en plasma de DES y fibrinógeno usando un método bioanalítico validado de LC/MS-MS.

30 El ensayo para DES en plasma se desarrolló usando un instrumento de LC-MS/MS. Se usó acetato de etilo como el solvente de extracción y daidzeína, una isoflavona, fue el estándar interno. La linealidad del ensayo se estableció en el intervalo 0,39-100 ng/ml. Se determinó la exactitud y precisión del dicho usando muestras de control de calidad (n = 6 cada una). La validación del ensayo se llevó a cabo según la Guía de la FDA para Validación de Método Bioanalítico.

## 35 Material

40 El ensayo se desarrolló con un espectrómetro de masa cuádruple triple AP 3200 Qtrap. Los principales parámetros de MS/MS se ajustaron como sigue: gas de cortina, nitrógeno, 30 psi; gas 1, nitrógeno, 80 psi; gas 2 nitrógeno, 40 psi; temperatura de la fuente de iones, 500°C; voltaje de fuente de spray de iones, -4500 kv. Las transiciones para DES y el estándar interno registradas son m/z 266,9 – m/z 237,3 y m/z 253,0 – m/z 132,0, respectivamente. El LC es un Agilent Technologies serie 1200 y la separación se hizo usando una columna Agilent Eclipse XDB-C18 (5µ, 4,6 x 150 mm), mantenida a una temperatura de 40°C. Las fases móviles del gradiente fueron: acetato de amonio 2,5 mM, pH 7,6 (A) y acetonitrilo al 100% (B), con 35% de B (0-1 min), 35-95% de B (1-5 min), 95% de B (5-6 min) y 35% de B (7-8 min). La velocidad de flujo y el volumen de inyección fueron 1 ml/min y 50 µl, respectivamente.

## 45 Productos químicos y reactivos

50 El DES usado era de una pureza mayor del 99%. Todos los otros reactivos fueron de gran analítico. Se obtuvo agua desionizada internamente usando el sistema purificador Mili-Q UV Plus. El plasma blanco fue amablemente donado por el Hospital Metodista en el Centro Médico de Texas en Houston, TX.

## Soluciones madre y estándares

55 Se preparó una solución madre de DES a 1 mg/ml en MeOH y se almacenó a -20°C. La solución madre se diluyó a 10 µg/ml usando acetonitrilo al 50% y se diluyó adicionalmente con plasma a una solución de trabajo de 100 ng/ml. Se hicieron diluciones en serie a partir de la solución de trabajo para preparar los estándares de calibración y muestras de control de calidad (QC). La solución madre de daidzeína a 10 mM preparada en DMSO/MeOH 25/75 se diluyó con DMSO/MeOH a 100 µM, después con acetonitrilo al 50% a una solución de trabajo de 50 µM. La solución de trabajo de DES se almacenó a -80°C, mientras que la solución de trabajo de daidzeína se almacenó a -20°C.

60 Los niveles de fibrinógeno se analizaron usando el kit de ELISA AssayMax Rat Fibrinogen (FBG) para muestras de plasma. Este kit viene con instrucciones del protocolo. Se puede emplear cualquier kit de ensayo equivalente. Se empleó el mismo protocolo y las muestras de plasma se diluyeron con el diluyente mezcla dos veces a una dilución final de 1:2000. Brevemente,

65

- 1) todos los reactivos estaban a temperatura ambiente antes del uso. El ensayo se realizó a temperatura ambiente (20-300C).
- 5 2) Añadir 25 µl de estándar o muestra por pocillo e inmediatamente añadir 25 µl de FBG biotinilado a cada pocillo (encima del estándar o muestra). Los pocillos se cubrieron con una cinta selladora y se incubaron durante dos horas. El cronometraje se inició después de la adición de la última muestra.
- 10 3) Cada pocillo se lavó cinco veces con 200 µl de tampón de lavado (suministrado). La placa se invirtió para decantar el contenido, y se golpeó 4-5 veces sobre toalla de papel absorbente para eliminar por completo el líquido en cada paso.
- 4) Se añadieron cincuenta microlitros de conjugado estreptavidina-peroxidasa (también suministrado) a cada pocillo y se incubó durante 30 minutos.
- 15 5) Los pocillos se lavaron de nuevo cinco veces con 200 µl de tampón de lavado como antes.
- 6) Se añadieron cincuenta microlitros de sustrato cromógeno (suministrado) por pocillo y se incubó durante aproximadamente 10 minutos o hasta que se desarrolla una densidad de color óptima.
- 20 7) Añadir 50 µl de solución de parada (suministrada) a cada pocillo. El color cambió de azul a amarillo.
- 8) Se leyó la absorbancia en un lector de microplacas a una longitud de onda de 450 nm inmediatamente.
- 25 **Análisis de datos**
- Se calculó el valor medio de las lecturas en triplicado para cada estándar y muestra.
- Se generó una curva patrón usando un gráfico de 4 parámetros usando las concentraciones de estándar en el eje x y la correspondiente absorbancia media a 450 nm en el eje y. Se determinó la línea de mejor ajuste por análisis de regresión usando ajuste de curva log-log o logística de cuatro parámetros.
- 30 Determinada la concentración desconocida de la muestra a partir de la curva patrón y multiplicar el valor por el factor de dilución.
- 35 **Resultados:**
- Para las tablas 5 a 8,
- 40 C1, C2, C3 y C4 representan las concentraciones en plasma de diferentes animales. Todos los animales eran ratas Sprague-Dawley.
- ODF es la forma farmacéutica en película
- 45 DES es dietilestilbestrol
- FBN es fibrinógeno
- El tiempo se mide en horas
- 50 La concentración se mide en nanogramos por mililitro (ng/ml)

**Tabla 5 Niveles en plasma en ng/ml de DES frente al tiempo tras la administración de la ODF**

Tiempo (h)	ODF-DES CONCENTRACIÓN (ng/ml)				media	estd
	C1	C2	C3	C4		
0,25	7,18	5,26	7,02	5,15	6,15	1,10
0,5	0,15	1,76	0,47	2,23	1,14	0,99
1	5,54	4,05	3,67	1,00	3,57	1,89
2	10,25	5,55	5,51	25,34	11,66	9,39
4	9,52	11,52	9,08	21,56	12,92	5,86
8	6,73	4,05	7,59	9,11	6,87	2,12
12	4,55	3,75	6,12	3,17	4,40	1,28
24	4,20	3,97	3,45	1,68	3,32	1,14
30	0,87	3,69	3,34	3,33	2,81	1,30

La tabla 5 contiene la concentración en plasma para DES hasta 30 horas tras la administración de la ODF que contiene 1 mg de DES.

**Tabla 6. Niveles en plasma en ng/ml de FBN frente al tiempo tras la administración**

Tiempo (h)	C1	C2	C3	C4	MEDIA	ESTD
0,25	3,88	1,41	4,65	4,87	3,70	1,58
0,5	1,60	0,53	1,24	0,87	1,06	0,46
1	1,23	1,19	0,47	1,17	1,01	0,36
2	2,39	3,06	1,55	1,71	2,18	0,69
4	4,02	1,49	3,48	4,71	3,42	1,39
8	3,42	1,53	2,22	6,35	3,38	2,13
12	2,88	3,21	2,57	5,98	3,66	1,57
24	4,35	3,93	4,01	4,78	4,27	0,39
30	2,59	1,89	1,72	4,26	2,62	1,16

La tabla 6 contiene la concentración en plasma para FBN hasta 30 horas tras la administración de la ODF que contiene 1 mg de DES.

**Tabla 7 Niveles en plasma en ng/ml de DES frente al tiempo tras la administración de la suspensión oral**

Tiempo (h)	conc. (ng/ml)	C2	C3	C4	media	estd
	C1					
0,5	2,68	5,10	0,15	3,85	2,95	2,11
1	12,87	16,72	2,48	11,52	10,90	6,02
2	3,67	8,42	1,59	4,81	4,62	2,86
4	2,65	5,70	0,66	3,85	3,22	2,12
8	2,34	1,96	0,40	0,53	1,31	0,98
12	2,30	0,89	0,00	0,33	0,88	1,00
24	2,12	0,41	0,00	0,30	0,71	0,96
30	1,96	0,43	0,00	0,21	0,65	0,89

La tabla 7 contiene la concentración en plasma para DES hasta 30 horas tras la administración de la suspensión oral que contiene 1 mg de DES.

**Tabla 8. Niveles en plasma en ng/ml de FBN frente al tiempo tras la administración de la suspensión oral**

Tiempo (h)	C1	C2	C3	C4	MEDIA	ESTD
0,5	2,47	2,24	1,98	1,81	2,12	0,29
1	1,49	2,05	1,24	2,01	1,70	0,40
2	3,13	1,75	0,64	0,73	1,56	1,16
4	2,42	3,26	3,09	2,33	2,78	0,47
8	2,26	4,25	3,65	2,87	3,26	0,87
12	2,27	2,41	3,90	3,61	3,05	0,83
24	1,65	1,28	2,29	1,70	1,73	0,42
30	1,40	2,11	2,52	2,66	2,17	0,57

La tabla 8 contiene la concentración en plasma para FBN hasta 30 horas tras la administración de la suspensión oral que contiene 1 mg de DES.

La eficacia de la presente invención se ilustra en las tablas 5-8 y las figuras 1-6. Las figuras 1-6 son representaciones gráficas de los datos de niveles en plasma medios contenidos en las tablas 3-6. Las figuras 1 y 4 ilustran el alto nivel en plasma de DES obtenido a partir la forma farmacéutica ODF comparado con la suspensión oral de la misma cantidad, 1 mg, de DES. Las tablas 5 y 7 contienen los datos numéricos. Las figuras 1 y 4 también ilustran que la cantidad de fibrinógeno producido por la forma farmacéutica ODF y la suspensión oral es aproximadamente la misma. Estos datos ilustran que la forma farmacéutica ODF produce niveles en plasma mucho mayores sin el riesgo de efectos secundarios aumentados de la producción de fibrinógeno.

Las figuras 2 y 3 ilustran la relación relativa de los niveles en plasma de DES frente a los niveles en plasma de fibrinógeno para la forma farmacéutica ODF y suspensión oral, respectivamente.

Las figuras 5 y 6 ilustran en formato de gráfico de barras los datos contenidos en las tablas. Estas figuras 5 y 6 junto con la figura 5 representan la media para cada periodo de tiempo, así como que indican el intervalo de los resultados para los animales en cada periodo de tiempo. En las figuras 5 y 6, la barra a la izquierda para cada periodo de tiempo representa el contenido en fibrinógeno y la barra a la derecha para cada periodo de tiempo representa en contenido en DES.

5 Para la figura 4, la barra a la izquierda para cada periodo de tiempo representa el contenido en fibrinógeno para la forma farmacéutica ODF y la segunda barra desde la izquierda representa el contenido en DES a la forma farmacéutica ODF. La tercera barra desde la izquierda para cada periodo de tiempo representa el contenido en fibrinógeno para la forma farmacéutica de la suspensión oral y la cuarta barra desde la izquierda representa el contenido en DES para la forma farmacéutica de la suspensión oral.

10 Cuando se discute en el presente documento, la forma farmacéutica unitaria puede contener desde el 0,01 al 99% (p/p) del principio activo. Para una forma farmacéutica líquida la forma farmacéutica unitaria puede contener desde el 0,01 al 50% (p/p) del principio activo.

15 Una composición oral sólida tal como un comprimido o una cápsula puede contener desde el 1 al 99% (p/p) de matriz de dosis oral que comprende el principio activo y en donde el potenciador de absorción comprende del 0,1 al 20% del peso total de la forma farmacéutica; del 0 al 99% (p/p) de diluyente o relleno; del 0 al 20% (p/p) de un disgregante; del 0 al 5% (p/p) de un lubricante; del 0 al 5% (p/p) de un auxiliar de flujo; del 0 al 50% (p/p) de un agente de granulación o aglutinante; del 0 al 5% (p/p) de un de un antioxidante; y del 0 al 5% (p/p) de un de un pigmento. Un comprimido de liberación controlada puede además contener del 0 al 90% (p/p) de un polímero de control de la liberación.

20 Una formulación farmacéutica oral líquida puede contener desde el 0,01 al 50% (p/p) de matriz de dosis oral que comprende el principio activo y en donde el potenciador de absorción comprende del 0,1 al 20% del peso total de la forma farmacéutica; y del 50% (p/p) al 99% (p/p) de un soporte o vehículo líquido (por ejemplo, un solvente tal como agua); y el 0-20% (p/p) de uno o más otros excipientes tal como agentes tamponantes, antioxidantes, estabilizantes de suspensión, agentes de ajuste de la tonicidad y conservantes.

**REIVINDICACIONES**

1. Dietilestilbestrol y sales farmacéuticamente aceptables de dietilestilbestrol para uso en el tratamiento de cáncer de próstata o mama en un paciente, que comprende administrar una forma farmacéutica unitaria oral como una matriz soluble en agua a las membranas de mucosa oral de la boca de un paciente, matriz que contiene, dispersados en la misma, dietilestilbestrol y sales farmacéuticamente aceptables de dietilestilbestrol y en donde el dietilestilbestrol y sales farmacéuticamente aceptables de dietilestilbestrol están presentes en dicha matriz en una cantidad eficaz para tratar dicho cáncer de próstata o cáncer de mama, dicha matriz está compuesta de uno o más ésteres de ácidos grasos de sacarosa que tienen un HLB combinado de aproximadamente 8 a 16 y que se seleccionan del grupo que consiste en estearato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laurato de sacarosa, behenato de sacarosa, oleato de sacarosa y erucato de sacarosa.
2. El compuesto para uso de la reivindicación 1, que comprende además una mezcla polimérica de polivinilpirrolidona y un alginato polimérico, opcionalmente en donde:
  - (a) la proporción de polivinilpirrolidona respecto al alginato polimérico en la mezcla polimérica es desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 1:3; y/o
  - (b) la mezcla polimérica contiene, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% en peso de polivinilpirrolidona y desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 95% en peso de un alginato polimérico, ambos de dichos pesos se basan en el peso de dicha mezcla polimérica.
3. El compuesto para uso de las reivindicaciones 1 y 2, en donde:
  - (a) el dietilestilbestrol y sales farmacéuticamente aceptables de dietilestilbestrol están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 5 mg; y/o
  - (b) dicha matriz se coloca bajo la lengua de dicho paciente o en donde dicha matriz se inserta en el tejido yugal de la boca del paciente.
4. El compuesto para uso de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho éster de ácido graso de sacarosa está presente en una cantidad desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20% basado en el peso de la película.
5. El compuesto para uso de las reivindicaciones 1 a 4 que además comprende:
  - (a) un tensioactivo no iónico en donde el tensioactivo no iónico y el éster de ácido graso de sacarosa combinados tienen un HLB combinado de aproximadamente 8 a aproximadamente 17; y/o
  - (b) que además comprende un potenciador de absorción seleccionado del grupo que consiste en glicerol, Tween, span, aceite de jengibre, cineol y terpenos; y/o
  - (c) pululano como un agente formador de película.
6. El compuesto para uso de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la matriz es una película, un comprimido o un líquido.

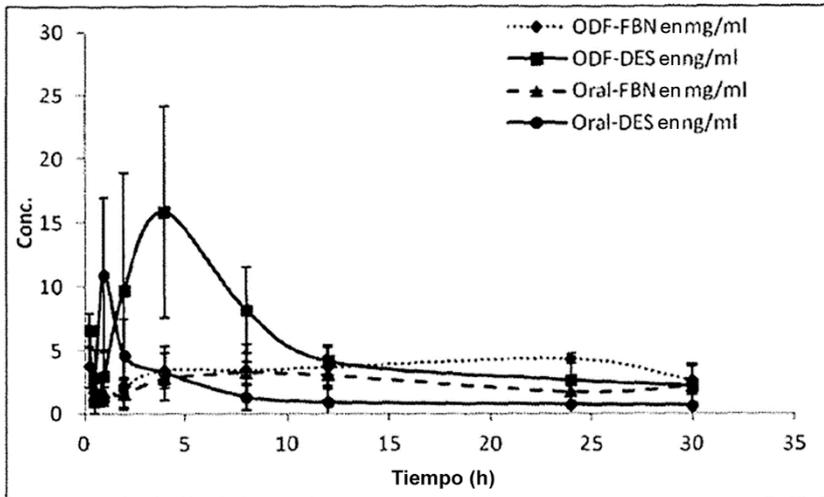


Fig. 1

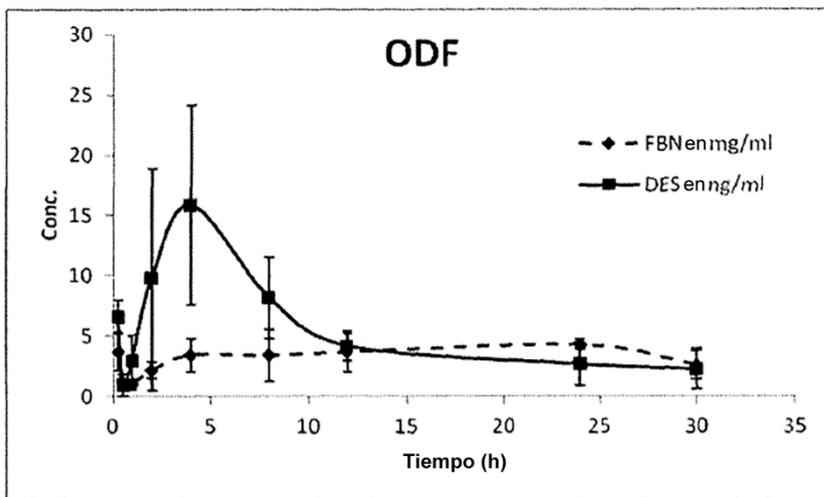


Fig. 2

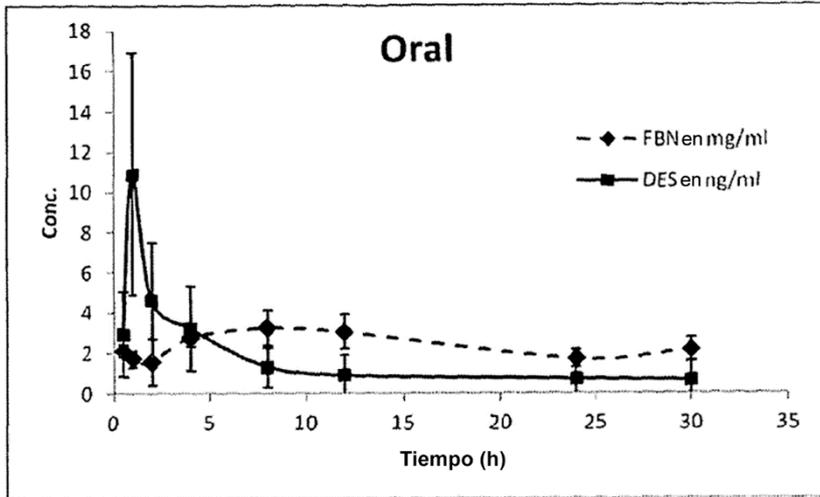


Fig. 3

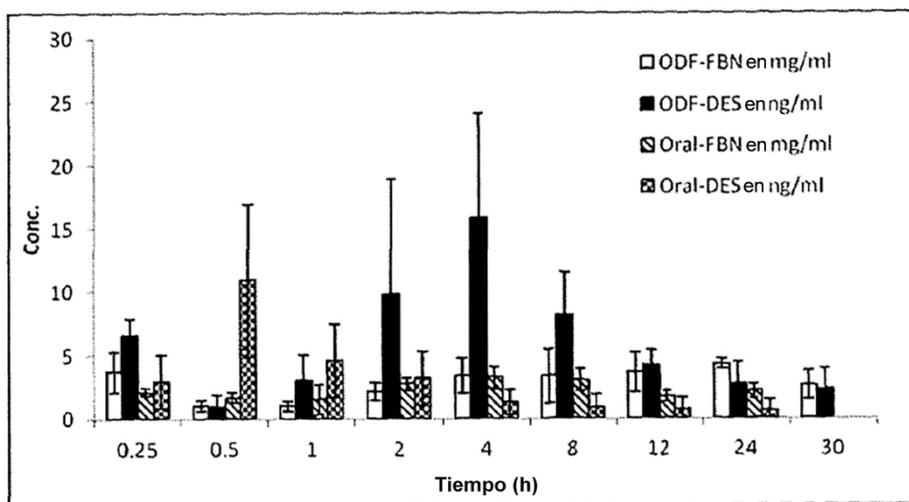


Fig. 4

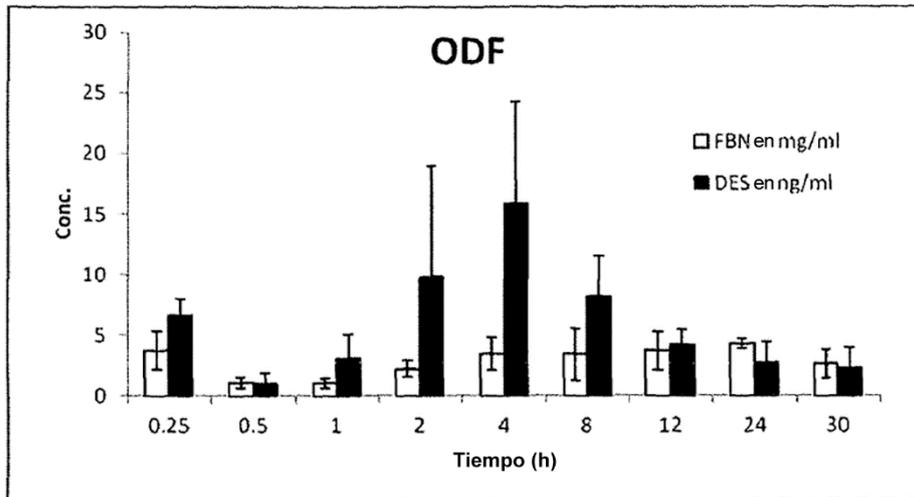


Fig. 5

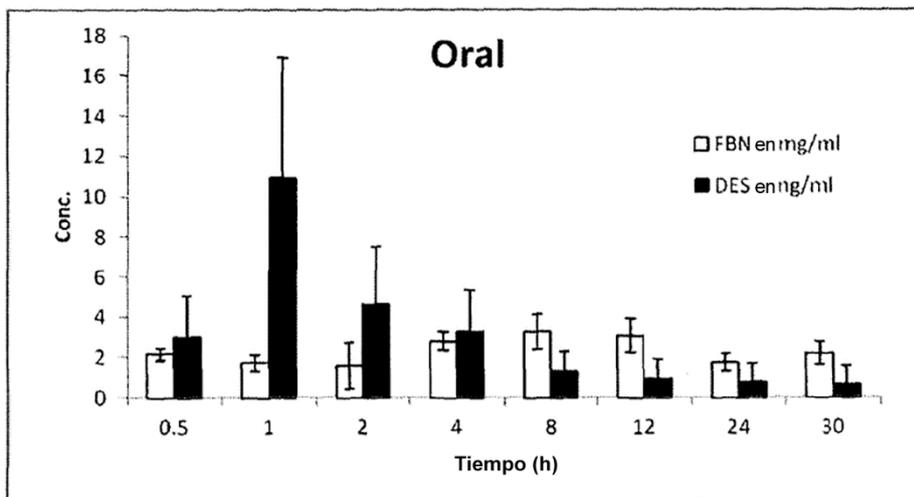


Fig. 6