

**A61K 31/138** (2006.01) **A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01) **A61K 47/14** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2005.10.13**

(30) Prioridade(s): **2004.10.14 EP 04292447**  
**2004.12.23 US 638359 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.06.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.11.26**  
**040/2009**

(73) Titular(es):

**LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL**  
**3, RUE DU BOURG L`ABBÉ 75003 PARIS FR**

(72) Inventor(es):

**VALÉRIE MASINI-ETEVE FR**

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES DE GEL DE 4-HIDROXITAMOXIFENO**

(57) Resumo:

PE1799201

- 1 -

**RESUMO**

**"FORMULAÇÕES DE GEL DE 4-HIDROXITAMOXIFENO"**

A presente invenção relaciona-se com composições e géis farmacêuticos contendo 4-hydroxytamoxifeno, e aos métodos que utilizam os mesmos.

**DESCRIÇÃO****"FORMULAÇÕES DE GEL DE 4-HIDROXITAMOXIFENO"**

A presente invenção relaciona-se com composições e géis farmacêuticos contendo (4-hidroxitamoxifeno), e aos métodos que utilizam os mesmos.

O composto 4-hidroxitamoxifeno (daqui em diante referido como 4-OHT) ou 1-[4(2-N-dimetilaminoetoxi)fenil] - 1-(4-hidroxi)fenil-2-fenilbut-1-eno, constitui um metabolito activo do composto bem caracterizado anti-estrogénico, tamoxifeno. Devido à presença de uma dupla ligação entre dois átomos de carbono, o 4-hidroxitamoxifeno existe em duas formas estereoisoméricas. De acordo com a literatura médica e bioquímica, as formas isoméricas do 4-hidroxitamoxifeno são normalmente designadas como isómeros *cis* e *trans*. Numa perspectiva puramente química, no entanto, esta designação não é estritamente exacta uma vez que cada átomo de carbono ligado duplamente não contém um grupo químico idêntico. Consequentemente, é mais apropriado referir-se aos isómeros como configurações (E) (a assim denominada forma *cis*) e (Z) (a assim denominada forma *trans*). A U.S. 2004/013314 de Jay Bua descreve formulações de gel 4-OHT compreendendo 20 mg ou 57 mg de 4-OHT.

A U.S. 4919 937 de Mauvais-Jarvis *et al.* descreve

formulações 4-OHT. No entanto, estas formulações não contêm qualquer potenciador de penetração, e são especificamente concebidas para a co-administração de 4-OHT em conjunto com progesterona.

Existe uma necessidade de melhorar as formulações 4-OHT, que são fáceis se utilizar para o paciente, com uma conformidade fácil, especialmente para a distribuição de doses mais elevadas, permitindo a distribuição reprodutível de 4-OHT, com um melhoramento dos perfis de segurança e apropriados efeitos sistémicos. Existe também uma necessidade de formulações tópicas de 4-OHT, que permitem uma penetração eficiente do princípio activo através da pele.

A presente invenção proporciona composições e géis farmacêuticos contendo 4-OHT, e métodos para a utilização dos mesmos. Mais particularmente, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas hidroalcoólicas apropriadas para aplicação tópica e transdérmica, em que as referidas composições contêm 0,205-0,950% de 4-hidroxitamoxifeno por peso tendo por base o peso total da composição. As composições da invenção conseguem uma distribuição muito eficaz de 4-OHT, sozinho ou em combinação com outro medicamento. Adicionalmente as composições da invenção permitem uma eficiente conformidade do paciente, em particular onde se requisitam doses mais elevadas (e.g. 1 mg de 4-OHT ou mais, preferencialmente 2 mg de 4-OHT ou mais). As composições da invenção também apresentam uma exposição sistémica apropriada.

A presente invenção relaciona-se portanto com uma composição farmacêutica compreendendo 4-OHT, pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, pelo menos um agente de coagulação, pelo menos um potenciador de penetração, e um veículo aquoso.

A referida composição farmacêutica pode ser realizada de diversas formas, e.g. um gel, uma solução, um creme, uma loção, um pulverizador, uma pomada, um aerossol. Preferencialmente, a referida composição farmacêutica é um gel, e é apropriada para a administração tópica.

O termo "4-OHT" (4-hidroxitamoxifeno) como aqui utilizado refere-se a 1-[4(2-N-dimetilaminoetoxi)fenil] -1-(4-hidroxifenil)-2-fenilbut-1-eno. O 4-OHT abrange tanto o isómero(Z) como o isómero (E), bem como as suas misturas, incluindo misturas racémicas e não racémicas. O isómero(Z) é preferido uma vez que é mais activo que o isómero(E).

Os álcoois C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> são conhecidos na técnica. Tais álcoois abrangem etanol, propanol, isopropanol (propan-2-ol), n-propanol (propan-1-ol), butanol, butan-1-ol, butan-2-ol, ter-butanol, pentanóis, hexanóis. O etanol é preferido, uma vez que contribui eficazmente na passagem transdérmica de 4-OHT através da rápida evaporação em contacto com a pele.

Os agentes de coagulação são conhecidos na técnica. O termo "agente de coagulação" refere-se geral-

mente a um composto, possivelmente de natureza polimérica, que apresenta a capacidade de coagular quando em contacto com um solvente específico, e.g. água. Os agentes de coagulação tornam possível aumentar a viscosidade das composições farmacêuticas de acordo com a invenção, mas podem igualmente actuar como agentes de solubilização. Exemplos de agentes coagulantes incluem polímeros aniônicos tais como polímeros tendo por base ácido acrílico (incluindo polímeros de ácido poliacrílico, e.g. CARBOPOL® por B.F. Goodrich Specialty Polymers and Chemicals Division of Cleveland, Ohio), derivados de celulose, poloxameros e poloxaminas, mais precisamente, carbómeros ou polímeros tendo por base ácido acrílico, e.g. CARBOPOL® 980 ou 940, 981 ou 941, 1382 ou 1382, 5984, 2984, 934 ou 934P (CARBOPOL® são normalmente polímeros de ácido acrílico de ligação cruzada com alilo-sacarose ou alil-penta-eritritol), Pemulen TR1® ou TR2®, Ultrez, Synthalen CR, etc.); derivados de celulose tais como carboximetilceluloses, hidroxipropilceluloses, hidroxietilceluloses, etilceluloses, hidroximetilceluloses, hidroxipropilmetilceluloses, e outros semelhantes, e suas misturas; poloxameros ou co-polímeros de polietileno-polipropileno tais como Lutrol® grau 68 ou 127, poloxaminas e outros agentes de coagulação tais como o quitosana, dextrano, pectinas, e gomas naturais. Todos estes agentes de coagulação, sozinhos ou em conjunto, podem ser utilizados na composição farmacêutica de acordo com a invenção. Os Celulósicos, incluindo carboximetilceluloses, hidroxipropilceluloses, hidroxietilceluloses, etilceluloses, hidroximetilceluloses, hidroxipropilmetilceluloses, e suas

misturas, são particularmente preferidos no contexto da presente invenção.

Os potenciadores de penetração são também conhecidos na técnica. Um "potenciador de penetração" é geralmente um agente conhecido por acelerar a distribuição do fármaco ou princípio activo através da pele. Estes agentes também foram referidos como aceleradores da penetração, adjuvantes, e promotores de absorção. Esta classe de agentes inclui aqueles com mecanismos de acção diversos incluindo aqueles que apresentam a função de melhoramento de solubilidade e difusibilidade do fármaco, e aqueles que melhoram a absorção transdérmica através da mudança da capacidade da camada da córnea de reter a humidade, amaciando a pele, melhorando a permeabilidade da pele, actuando como assistentes da penetração ou aqueles que abrem o folículo do cabelo ou alterando temporariamente o estado da pele como uma camada de limite. O potenciador de penetração no contexto da presente invenção pode ser um derivado funcional de um ácido gordo, que inclui modificações isostéricas de ácidos gordos ou de derivados não-acídicos do grupo funcional carboxílico de um ácido gordo ou suas modificações isostéricas. Numa forma de realização, o derivado funcional de um ácido gordo é um ácido alcanóico não saturado no qual o grupo -COOH é substituído por um seu derivado funcional, tal como álcoois, polióis, amidas e seus derivados substituídos. O termo "ácido gordo" significa um ácido gordo que apresenta quatro (4) a vinte e quatro (24) átomos de carbono. Exemplos não limitativos de

potenciadores de penetração incluem os ácidos gordos C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> tais como ácido iso-esteárico, ácido octanóico, e ácido oleico; Álcoois gordos C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> tais como o álcool oleico e o álcool laurílico; ésteres de cadeia pequena de alquilo de ácidos gordos C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> tais como o oleato de etilo, o miristato de isopropilo, o estearato butílico, e o laurato de metilo; ésteres de cadeia pequena di-alquilo de di-ácidos C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> tais como adipato de di-isopropilo; monoglicéridos de ácidos gordos C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> tais como o monolaurato de glicerilo; éter de polietilenoglicol do álcool tetra-hidrofurfurilo; polietilenoglicol, propilenoglicol; éteres de glicol incluindo éter monoetílico de di-etilenoglicol; éter monometilo de di-etilenoglicol; éteres alquilarilo de óxido de polietileno; éteres monometilo do óxido de polietileno; éteres di-metilílicos do óxido de polietileno; dimetilsulfóxido; glicerol; acetato de etilo; éster acetilacético; pirrolidonas e N-alquilpirrolidona; terpenos; hidroxí-ácidos; ureia; óleos essenciais; e suas misturas. Os exemplos preferidos incluem o miristato de isopropilo. Todos estes potenciadores de penetração podem ser utilizados quer sozinhos ou em conjunto, e.g. combinação de dois ou três potenciadores de penetração diferentes.

Os veículos aquosos são conhecidos na técnica. De acordo com outro aspecto da invenção, o referido veículo aquoso compreende, para além da água, ingredientes úteis de ajuste de pH, por exemplo pelo menos um agente tampão. Os agentes tampão, especialmente agentes tampão farmacologicamente aceitáveis, são conhecidos na técnica. Num



aspecto, o referido veículo aquoso compreende pelo menos um tampão, preferencialmente seleccionado do grupo constituído de tampões citrato, e.g. citrato de sódio e/ou citrato de potássio; tampões *tris*, e.g. *tris* maleato; tampões de fosfato, incluindo tampões do tipo Sorensen, fosfato monobásico ou di-básico, e.g. fosfato monobásico ou di-básico de sódio.

Num outro aspecto, a composição farmacêutica da invenção compreende ainda uma base. De modo vantajoso, a referida base é preferencialmente farmacêuticamente aceitável, e é preferencialmente seleccionada do grupo constituído de trietanolamina, hidróxido de sódio, hidróxido de amónio, hidróxido de potássio, a arginina, aminometilpropanol ou trometamina, e suas misturas. Em que pH da referida composição farmacêutica não é optimizado para a administração transdérmica, e.g. em que o referido agente de coagulação compreende pelo menos um polímero tendo por base ácido acrílico, a referida base contribui para a neutralização da referida composição farmacêutica, para o aplicação tópica na pele humana. Adicionalmente, a referida base (neutralizadora) permite a dilatação óptima das cadeias do polímero durante a neutralização das cargas e a formação de sais do polímero. Especialmente quando o referido agente de coagulação compreende um polímero tendo por base ácido acrílico, a referida base compreende preferencialmente trietanolamina. Também permite que uma viscosidade óptima seja conseguida na composição farmacêutica de acordo com a invenção. O especialista na matéria deve conhecer como escolher a quantidade apropriada da referida

base na composição, especialmente no que diz respeito à natureza do referido agente de coagulação aí presente, e o teor de álcool da composição, de modo a atingir o pH final pretendido na composição. Por exemplo, com carbómeros e/ou se existir um elevado teor em álcool, pode utilizar-se trometamina e/ou NaOH como base, em quantidades escolhidas de modo a atingir o pH final pretendido na composição. A razão base/agente de coagulação está preferencialmente entre o 10:1 e 0,1:1, mais preferencialmente entre 7:1 e 0,5:1, e ainda mais preferencialmente entre 4:1 e 1:1.

A menos que esteja de outro modo descrito, as percentagens (%) referem-se a quantidades por peso baseadas no peso total da composição. As quantidades de álcool/óis aqui referem-se a teores de álcool absoluto, e.g. teor de etanol absoluto. De acordo com um aspecto, a referida composição farmacêutica compreende 0,205-0,950%, preferencialmente 0,210-0,900%, mais preferencialmente 0,215-0,800%, ainda mais preferencialmente 0,220 - 0,750%, ainda mais preferencialmente 0,220-0,700%, ainda mais preferencialmente 0,220-0,600%, ainda mais preferencialmente 0,220-0,500%, ainda mais preferencialmente 0,220-0,400%, o mais preferencialmente 0,220-0,350% de 4-OHT.

De acordo com um outro aspecto da invenção, a referida composição farmacêutica compreende 40-80%, preferencialmente 45-75%, mais preferencialmente 50-75%, ainda mais preferencialmente 55-75%, o mais preferencialmente 60-75% de pelo menos um álcool.

De acordo com um outro aspecto da invenção, o referido álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> é seleccionado de entre o grupo constituído de etanol, o propan-1-ol e propan-2-ol, e suas misturas. Preferencialmente o referido álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> compreende etanol.

De acordo com um outro aspecto da invenção, a referida composição farmacêutica compreende 0,1-5,0%, preferencialmente 0,15-4,5%, mais preferencialmente 0,2-4,0%, ainda mais preferencialmente 0,25-3,5%, ainda mais preferencialmente 0,3-3,0%, ainda mais preferencialmente 0,4-2,5%, ainda mais preferencialmente 0,5-2,0%, o mais preferencialmente cerca de 0,5-1,5% de pelo menos um agente de coagulação.

De acordo com um outro aspecto da invenção, o referido agente de coagulação compreende pelo menos um seleccionado de entre o grupo de celulósicos, incluindo ésteres de celulose e derivados (derivados de celulose tais como carboximetilceluloses, hidroxipropilceluloses, hidroxietilceluloses, etilceluloses, hidroximetilceluloses, hidroxipropilmetilceluloses, e outros semelhantes); e suas misturas. Preferencialmente, o referido agente de coagulação é seleccionado de entre carboximetilceluloses, hidroxipropilceluloses, hidroxietilceluloses, etilceluloses, hidroximetilceluloses, hidroxipropilmetilceluloses, e suas misturas. Mais preferencialmente, o referido agente de coagulação compreende hidroxipropilcelulose, e.g. Klucel. De acordo com um outro aspecto da invenção, a referida

composição farmacêutica compreende 0,1-5,0%, preferencialmente 0,15-4,5%, mais preferencialmente 0,2-4,0%, ainda mais preferencialmente 0,25-3,5%, ainda mais preferencialmente 0,3-3,0%, ainda mais preferencialmente 0,4-2,5%, ainda mais preferencialmente 0,5-2,0%, o mais preferencialmente cerca de 0,5-1,5% de pelo menos um potenciador de penetração.

De acordo com um outro aspecto da invenção, a referida composição farmacêutica compreende 0,4-2,0%, preferencialmente 0,5-1,9%, mais preferencialmente 0,5-1,8%, ainda mais preferencialmente 0,5-1,7%, ainda mais preferencialmente 0,5-1,6%, ainda mais preferencialmente 0,5-1,5%, ainda mais preferencialmente 0,6-1,4%, ainda mais preferencialmente 0,7-1,3%, ainda mais preferencialmente 0,8-1,2%, o mais preferencialmente cerca de 0,9-1,1%, ou 1,0% de miristato de isopropilo.

As composições de acordo com a presente invenção podem incluir diversos potenciadores de penetração.

De acordo com um outro aspecto da invenção, a referida composição farmacêutica compreende 20-50%, preferencialmente 20-40% de um veículo aquoso.

De acordo com um outro aspecto da invenção, o referido veículo aquoso compreende preferencialmente pelo menos um tampão, especialmente um tampão fosfato.

Num outro aspecto da invenção, o pH da composição farmacêutica é preferencialmente 7-11, mais preferencialmente 7,5-10,5, ainda mais preferencialmente 8,0-10,0, ainda mais preferencialmente 8,5-10,0, o mais preferencialmente cerca de 8,5-9,5.

Numa forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,205-0,950% de 4-OHT,
- 40-80% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,1-5,0% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,1-5,0% de pelo menos um potenciador de penetração,
- 20-50% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,210-0,900% de 4-OHT,
- 40-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,15-4,5% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,15-4,5% de pelo menos um potenciador de penetração,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,215-0,800% de 4-OHT,
- 45-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,2-4,0% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,2-4,0% de pelo menos um potenciador de penetração,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,220-0,750% de 4-OHT,
- 45-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,25-3,5% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,25-3,5% de pelo menos um potenciador de penetração,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,220-0,700% de 4-OHT,
- 50-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,3-3,0% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,3-3,0% de pelo menos um potenciador de penetração,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,220-0,600% de 4-OHT,
- 60-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,4-2,5% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,4-2,5% de pelo menos um potenciador de penetração,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,220-0,500% de 4-OHT,
- 60-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,5-2,0% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,5-2,0% de pelo menos um potenciador de penetração,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,220-0,400% de 4-OHT,
- 60-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,

- 0,5-1,5% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,5-1,5% de pelo menos um potenciador de penetração,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,220-0,350% de 4-OHT,
- 60-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,5-1,5% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,5-1,5% de pelo menos um potenciador de penetração,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,205-0,950% de 4-OHT,
- 40-80% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,1-5,0% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,4-2,0% de miristato de isopropilo,
- 20-50% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:



- 0,210-0,900% de 4-OHT,
- 40-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,15-4,5% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,5-1,8% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,215-0,800% de 4-OHT,
- 45-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,2-4,0% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,6-1,4% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,220-0,750% de 4-OHT,
- 45-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,25-3,5% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,5-1,5% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,220-0,700% de 4-OHT,
- 50-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,3-3,0% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,6-1,4% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,220-0,600% de 4-OHT,
- 60-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,4-2,5% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,7-1,3% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,220-0,500% de 4-OHT,
- 60-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,

- 0,5-2,0% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,8-1,2% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,220-0,400% de 4-OHT,
- 60-75% de pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, preferencialmente etanol,
- 0,5-1,5% de pelo menos um agente de coagulação, preferencialmente hidroxipropilcelulose,
- 0,9-1,1% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Noutra forma de realização, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

- 0,220-0,350% de 4-OHT,
- 60-75% de etanol,
- 0,5-1,5% de hidroxipropilcelulose,
- 0,4-2,0% de miristato de isopropilo,
- 20-40% de um veículo aquoso.

Adicionalmente, a referida composição farmacêutica pode compreender aditivos farmacêuticos correntes, incluindo sal(is), emoliente(s), estabilizador(es) antimicrobianos, fragrância(s), e/ou propelante(s). A referida

composição farmacêutica pode igualmente incluir pelo menos mais um ingrediente activo.

A invenção também proporciona um gel útil para a distribuição transdérmica ou transcutânea compreendendo a referida composição farmacêutica de acordo com a invenção. Logo, a invenção é também dirigida a um gel hidro-alcoólico contendo 4-OHT.

De acordo com outra forma de realização, a presente invenção proporciona um pacote de dosagem, pacote de dosagem única ou pacote de dosagem múltipla contendo a referida composição farmacêutica ou referido gel hidro-alcoólico. De modo vantajoso, tal acondicionamento da referida composição farmacêutica torna a aplicação mais fácil para o paciente. Portanto, estas formas de empacotamento podem reflectir a programação da aplicação, e.g. a administração diária ou semanal.

De acordo com uma outra forma de realização, é proporcionado um dispensador, e.g. com uma válvula ou bomba manual, contendo a referida composição farmacêutica ou o referido gel hidro-alcoólico. Tais dispensadores permitem a flexibilidade na dosagem administrada, como uma função da quantidade de composição a ser aplicada.

De acordo com uma forma de realização, os referidos pacotes ou dispensadores podem ser acompanhados por uma brochura dando instruções para a sua utilização.

As composições farmacêuticas, os géis, os pacotes e os recipientes da invenção são úteis para o tratamento de diversas patologias e/ou desordens.

O termo "tratar" ou "tratamento" como aqui utilizado refere-se a qualquer tratamento de uma patologia, desordem, ou doença mamária, e inclui, mas não se limita à, prevenção da patologia, desordem, ou doença que ocorre num sujeito que pode estar predisposto à patologia, desordem, ou à doença, mas que ainda não foi diagnosticado como tendo a patologia, desordem, ou doença; inibição da patologia, desordem, ou doença, por exemplo, impedindo o desenvolvimento da patologia, desordem, ou doença; aliviando patologia, desordem, ou doença, por exemplo, causando a regressão patologia, desordem, ou doença; ou aliviando a patologia causada pela doença ou desordem, por exemplo, parando os sintomas da doença ou desordem.

O termo "prevenir" ou "prevenção", em relação a uma patologia, desordem, ou doença, significa não desenvolvimento ou mesmo a não ocorrência da patologia, desordem, ou doença, ou nenhum desenvolvimento adicional da patologia, desordem, ou doença se já tiver havido desenvolvimento da patologia, desordem, ou doença.

Em particular, as composições farmacêuticas, géis, pacotes e recipientes da invenção são úteis para:  
- Tratamento e/ou prevenção de patologias envolvendo o

tecido denso da mama. Os tecidos altamente densos da mama são um indicador de risco do cancro da mama, e comprometem a sensibilidade mamográfica, que é uma questão maior para a detecção e diagnóstico do cancro. O referido tecido denso da mama pode ser difuso ou nodular;

- Tratamento e/ou prevenção de doenças benignas da mama. A doença benigna da mama refere-se geralmente a uma constelação de aberrações não malignas comuns no tecido da mama. Estas aberrações incluem lesões numerosas com características histológicas bem definidas, e podem ser classificadas como proliferativas ou não-proliferativas. Exemplos de doenças benignas da mama tratáveis pelos presentes métodos incluem adenose, quistos, ectasia do ducto, fibroadenoma, fibrose, hiperplasia, metaplasia e outras alterações fibroquísticas. Cada uma destas doenças, muitas vezes referidas como "alterações" ou "patologias" devido à sua predominância, apresentam características clínicas e histológicas bem definidas. "Adenose" refere-se à doença glandular generalizada da mama. Envolve tipicamente um aumento dos lóbulos da mama, que contêm mais glândulas do que o normal. Na "adenose esclerosante" ou "adenose fibrosante", os lóbulos aumentados são distorcidos por tecido fibroso com aspecto de cicatriz. Os "Quistos" são sacos anormais cheios com líquido ou material semi-sólido, e alinhados por células epiteliais da mama, desenvolvendo-se de estruturas lobulares. Podem começar como excesso de líquido dentro das glândulas da mama, mas podem crescer para proporções que esticam o tecido circundante da mama, causando dor. Os "Fibroquistos" são

lesões quísticas circunscritas por, ou situadas dentro, uma quantidade conspícua de tecido fibroso interligado. A "Ectasia do ducto" refere-se a uma dilatação dos ductos mamários por lípidos e por detritos celulares. A ruptura de ductos induz infiltração através dos granulocitos e células de plasma. "Fibroadenoma" refere-se a tumores benignos que derivam do epitélio glandular e contêm um estroma conspícua de fibroblastos proliferativo e tecido interligado. "Fibrose" refere-se simplesmente a uma proeminência de tecido fibroso na mama. "Hiperplasia" refere-se a um sobre-crescimento de células, em que diversas camadas de células que alinham a membrana basal, sem formação de tumor. A hiperplasia aumenta o volume do tecido mamário. Na "Hiperplasia epitelial", estão envolvidos as células que alinham os ductos e lóbulos da mama, originando os termos "hiperplasia ductal" e "hiperplasia lobular"; Baseada na determinação histológica, a hiperplasia pode ser caracterizada como "normal" ou "atípica". "Metaplasia" refere-se a um fenómeno no qual um tecido diferenciado de um tipo se transforma num tecido diferenciado de um outro tipo. A Metaplasia muitas vezes resulta de uma mudança ambiental, e permite que as células suportem melhor a alteração;

- Prevenção e/ou tratamento de cicatrizes, incluindo cicatrização excessiva, cicatrizes de quelóides e cicatrizes hipertróficas. "Cicatriz excessiva" ou "Cicatrização excessiva" refere-se geralmente ao sobre crescimento do tecido fibroso denso que resulta de uma cura anormal da ferida. As cicatrizes excessivas cresceram mais do que o

necessário para a cura da ferida normal, e são caracterizadas pela sobre produção das células, do colagénio e/ou de proteoglicano. As "Cicatrizes do quelóide" são as cicatrizes excessivas nas quais o tecido fibroso denso se estende além dos limites da ferida ou da incisão original, e normalmente não regridem espontaneamente. Determinar se uma cicatriz é um quelóide pode ser difícil, uma vez que os quelóides se assemelham frequentemente superficialmente a outras cicatrizes hipertróficas. No entanto, os quelóides apresentam características histológicas distintas. Uma dessas características é o nódulo de colagénio, que contém uma elevada densidade de fibroblastos e fibrilas de colagénio unidireccional numa orientação altamente organizada e distinta. Adicionalmente, os quelóides apresentam uma vasculatura rica, uma elevada densidade celular mesenquimal, e uma camada celular epidérmica espessa. "Cicatrizes hipertróficas" são cicatrizes excessivas nas quais o tecido fibroso denso não se estende além das fronteiras da ferida ou da incisão originais. Tendem a ser mais largas que o necessário para que a cura normal da ferida ocorra. Histologicamente, as cicatrizes hipertróficas apresentam fibras de colagénio mais organizadas que os quelóides, e uma matriz mucóide escassa. As lesões hipertróficas são caracterizadas por grupos aleatoriamente distribuídos de tecido que consistem na matriz e células extra celulares orientadas uni-axialmente;

- Tratamento de ginecomastia. A Ginecomastia é uma patologia clínica comum, muitas vezes presente secundariamente a uma patologia subjacente, representando a prolife-



ração benigna e às vezes dolorosa do tecido da mama em rapazes novos e em machos adultos;

- Prevenção e/ou tratamento do cancro da mama, especialmente cancro da mama não invasivo;

- Tratamento da mastalgia. Mastalgia, também denominada por "mastodinia" ou dor da mama constitui o problema da mama mais comum para o qual as mulheres geralmente consultam o médico. A sua gravidade varia, mas a mastalgia pode ser tão prolongada e intensa que pode interferir com as actividades diárias normais, e até mesmo incapacitar indivíduos afligidos. A Mastalgia pode ser classificada de acordo com três fontes gerais de dor: (1) dor mamária cíclica, (2) dor mamária não-cíclica, e (3) dor extra-mamária. A mastalgia cíclica resulta do aumento fisiológico da mama, causado por mudanças vasculares dependentes de estrogéneo, durante a fase luteal do ciclo menstrual, e influencia a maioria das mulheres em pré-menopausa. A mastalgia cíclica pode também reocorrer em mulheres pós-menopausa na terapia de substituição de estrogéneo, com um efeito dependente da dose. A "Mastalgia não-cíclica", como o seu nome o sugere, refere-se a uma dor na mama que não está relacionado com o ciclo menstrual. Um número de patologias origina a mastalgia não-cíclica, incluindo a adenose esclerosante, síndrome de Tietz, e raramente, cancro da mama. Finalmente, a mastalgia extra mamária inclui a dor da mama que é projectada na mama a partir de outras fontes, ocorrendo, por exemplo, quando um paciente sente dor nos músculos ou costelas que estão por baixo das mamas.

As presentes composições farmacêuticas e géis podem também ser utilizados na "terapia da combinação" com um agente activo adicional.

Noutro aspecto, a invenção também se relaciona com a utilização do gel ou da solução de acordo com a invenção para a preparação de um produto medicinal para aplicação transdérmica para o tratamento de pelo menos uma das indicações anteriormente mencionadas.

Noutro aspecto, a presente invenção relaciona-se com um método de tratamento.

Numa forma de realização, o referido método compreende a etapa de administração tópica de 4-OHT, a um sujeito que dele necessita.

De acordo com um aspecto, a composição farmacêutica ou o gel da presente invenção são aplicados numa mama, ou em ambas, ou na cicatriz, dependendo da indicação.

A dosagem de 4-OHT pode ser ajustada pelo especialista na técnica. Quando aplicada na pele da mama, esta pode ser 0,50-3,0 mg/dia/mama, preferencialmente 0,60-2,5 mg/dia/mama, mais preferencialmente 0,75-2,3 mg/dia/mama, ainda mais preferencialmente 1,0-2,0 mg/dia/mama.

Idealmente, a dose unitária da composição (gel) é desde aproximadamente 0,5 até aproximadamente 3,5 grama, o que representa a gama aproximada da linearidade farma-

cocinética com os géis inventivos. Verificou-se que acima de 3,5 grama, a conformidade do paciente em conjunto com a variabilidade farmacocinética se torna limitante. Além disso, com menos de aproximadamente 0,5 grama, a farmacocinética torna-se não-linear. Mais preferencialmente, a dose unitária de gel é mais do que aproximadamente 0,75 grama ou mesmo mais do que aproximadamente 1 grama.

No caso de uma cicatriz, a dosagem pode ser 0,25-3,0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , preferencialmente 0,5-2,5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , mais preferencialmente 1,0-2,0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

As composições e os métodos farmacêuticos da invenção são particularmente úteis para pacientes, especialmente mulheres, até ao ponto em que permitem uma conformidade fácil e reprodutível, especialmente onde doses mais elevadas são referidas. Por doses mais elevadas, é aqui entendido como doses de 1 mg de 4-OHT ou mais, preferencialmente doses de 2 mg de 4-OHT ou mais.

Para as referidas doses mais elevadas de 4-OHT, a actual quantidade de gel administrada ao paciente é mais apropriada, independentemente da área de superfície da pele utilizada para a aplicação (e.g. o tamanho da mama). Noutros termos, em grande medida, a conformidade do paciente não irá depender da área da pele utilizada para a aplicação (e.g. tamanho da mama ou cicatriz). Em contraste, com outras formulações menos concentradas, a dose administrada

realmente ao paciente dependeria da área da pele utilizada para a aplicação, e logo compromete a conformidade apropriada.

Noutro aspecto, a invenção proporciona um processo para a preparação da referida composição farmacêutica ou gel de acordo com a invenção.

Num aspecto, o referido processo compreende a etapa de preparação de uma mistura contendo pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, e pelo menos um potenciador de penetração.

Num outro aspecto, o referido processo compreende a etapa de adição de 4-OHT na quantidade pretendida, e mistura.

Num outro aspecto, o referido processo compreende a etapa de adição de pelo menos um agente de coagulação, e mistura.

Num outro aspecto, o referido processo compreende a etapa de adição de pelo menos um veículo aquoso, e mistura.

Num outro aspecto, o referido processo compreende as etapas de:

- Preparação de uma mistura contendo pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, e pelo menos um potenciador de penetração;

- Adição de 4-OHT na quantidade pretendida, e mistura;
- Adição de pelo menos um agente de coagulação, e mistura de novo; e
- Adição de pelo menos um veículo aquoso, e mistura de novo.

O especialista na matéria está familiarizado com estas etapas e técnicas correspondentes, e portanto, irá saber como proceder para realizar o referido processo.

As vantagens da invenção tornar-se-ão aparentes através dos exemplos seguintes, que são proporcionados abaixo como meras ilustrações, e não são limitativos.

A prática da presente invenção irá utilizar, a menos que esteja de outro modo indicado, técnicas convencionais de farmacologia e farmacêuticas, que estão dentro do especialista na matéria.

### **Exemplos**

As composições compreendendo 57 mg ou 114 mg de 4-OHT não se encontram dentro do âmbito das reivindicações.

#### **Exemplo 1: Preparação de composições farmacêuticas (géis)**

Foram preparadas diferentes composições farmacêuticas:

Ingrediente	Quantidade por 100 g de gel		
	57 mg gel 4-OHT: 0,057 % de 4-OHT	114 mg gel 4-OHT: 0,114 % de 4-OHT	228 mg gel 4-OHT: 0,228 % de 4-OHT
4-hidroxi Tamoxifeno	0,057 g	0,114 g	0,228 g
Etanol absoluto EP-USP	66,5 g	66,5 g	66,5 g
Miristato de isopropilo, EP-USP	1	1	1
Hidroxipropilcelulose, EP-USP	1,5 g	1,5 g	1,5 g
Tampão fosfato (pH 7, diluído 1:4)	q.b. 100 g	q.b. 100 g	q.b. 100 g
EP: Farmacopeia Europeia; USP: Farmacopeia dos E.U.A.			

As composições que contêm 4-OHT são fabricadas de acordo com um processo de mistura multi-etapas.

Em geral, o potenciador de penetração (aqui, miristato de isopropilo) e o álcool (aqui, etanol) são misturados; é então adicionado à mistura 4-OHT na quantidade pretendida, que é de seguida combinada com hidroxipropilcelulose (Klucel HF). No final do processo, a preparação é misturada com o veículo aquoso (aqui uma solução de água tamponada). O produto final é transferido através de uma turbina para o recipiente/sistema final. Uma vez que o produto fármaco é sensível à luz, as etapas envolvendo a substância de fármaco são realizadas sob luz inactínica.

- Preparação de um tampão de fosfato aquoso, pH 7: Para um lote de 1000 g de tampão aquoso a pH 7, pesou-se 0,85 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  e 3,46 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  e dilui-se com o 1000 g de água purificada. A solução é misturada num misturador portátil durante pelo menos 10 minutos.

- O primeiro tanque de mistura é verificado para assegurar

que os procedimentos de limpeza apropriados foram realizados.

- O álcool é adicionado ao tanque de mistura sob um vácuo de 800 mbar sem misturar.

- O tanque é carregado com miristato de isopropilo. O recipiente do excipiente é enxaguado com álcool.

- As luzes inactínicas são ligadas e as luzes da sala são desligadas.

- O 4-OHT é carregado para o tanque de mistura e o recipiente é enxaguado com álcool.

- A solução é misturada durante 20 minutos a 2.000 rpm para a turbina e a 40 rpm para a pá.

- O tanque de mistura é carregado com hidroxipropilcelulose (Klucel HF) sob vácuo de 800 mbar, com a turbina a 2.000 rpm. A turbina é parada no final da operação.

- O material é misturado durante 20 minutos utilizando o modo alternado:

- turbina a 2.000 rpm durante 20 segundos e 600 rpm durante 20 segundos.
- Pá: 40 rpm/minuto

- A turbina é parada no final da operação.

- O tampão de fosfato é transferido para o tanque de mistura sob um vácuo de 800 mbar com a pá a 40 rpm.

- O produto é misturado durante 20 minutos utilizando o modo alternado:

- Turbina: 2.000 rpm durante 20 segundos e 600 rpm durante 20 segundos.
- Pá: 40 rpm/minuto

- A turbina é parada no final da operação.
- O tanque de mistura é colocado gradualmente até um vácuo de 100 mbar:
  - 1ª etapa: 250 mbar
  - 2ª etapa: 150 mbar
  - 3ª etapa: 100 mbar
- manter o vácuo a 100 mbar durante 2 minutos com a pá a 40 rpm.
- O produto é misturado durante 10 minutos com a pá a 40 rpm. A pá é parada no final da operação.
- O gel é transferido para um tanque de aço inoxidável com uma tampa através da turbina da extracção para evitar a introdução de ar adicional.
- A amostragem é realizada enquanto a transferência está a ser realizada.

Os géis deste modo obtidos são estáveis, incolores, e transparentes com uma ligeiramente opalescência.

### **Exemplo 2: Estudos de absorção *in vitro***

#### **Materiais e métodos**

##### **Géis 4-OHT**

Utilizou-se 4-OHT (<sup>3</sup>H) rádio-marcados na preparação de composições farmacêuticas como descrito anteriormente.



As composições (géis) com concentrações de 4-OHT de 0,057%, de 0,114% e de 0,228% foram preparadas.

### **Absorção dérmica *in vitro*:**

#### Princípio

A absorção transdérmica *in vitro* é estudada quantitativamente em biopsias dérmicas ventrais humanas colocadas numa célula de difusão estática (célula Franz), que permite o contacto da derme com um líquido de sobrevivência (líquido receptor) na qual a absorção através da pele deve ser doseada.

#### Célula

Uma biopsia dérmica é mantida horizontalmente entre duas partes da célula, delimitando portanto dois compartimentos:

- Um compartimento epidérmico é compreendido de um cilindro de vidro, contendo uma área precisamente definida de 1,77 cm<sup>2</sup>, colocado no lado superior da pele;
- O outro, dérmico, aplicado na face mais baixa do tegumento, compreende um reservatório de volume fixo suportando uma entrada de recolha lateral.

Os dois elementos são montados através de uma braçadeira.

O compartimento mais baixo (dérmico) é cheio com um líquido receptor constituído de uma solução de cloreto de sódio a 9 g/L suplementado com soro de albumina bovino a 15 g/L.

A cada ponto no tempo, o líquido de sobrevivência é recolhido entericamente através da entrada de recolha lateral e substituído por líquido fresco. A parte inferior da célula é termostaticada a 37°C. A homogeneidade da temperatura e o teor no líquido receptor são mantidos sob agitação (agitador magnético).

A parte superior (compartimento epidérmico) está aberta ao exterior, expondo assim a superfície epidérmica ao ar no laboratório.

Preparação de biopsias dérmicas de pele dermatoses ventrais humanas:

Estas são amostras de pele ventral humana de dadores brancos submetidos a cirurgia plástica. A pele é mantida a -20°C antes de utilização. A gordura sub-dérmica aderente é removida com um bisturi, e a pele é cortada a uma espessura de aproximadamente 0,5 mm com um dermatoma. Para cada formulação testada e cada volume, são colocadas 12 células de Franz e 3 amostras de pele de diferentes dadores são distribuídas igualmente entre as 12 células.

**Protocolo Geral**

As células de Franz são normalmente instaladas no dia anterior ao carregamento da formulação a ser estudada. O compartimento epidérmico é colocado em contacto com a atmosfera no laboratório, o compartimento dérmico é termostaticado a 37°C e a pele é colocada em contacto com soro fisiológico albuminado durante aproximadamente 17 horas.

A quantidade pretendida de gel (5 µL, 10 µL ou 20 µL) é aplicada com uma micro-pipeta no buraco da superfície da epiderme delimitada pelo cilindro de vidro. A amostragem do líquido contido no compartimento dérmico é realizada através da entrada de recolha lateral ao ponto de tempo de 24h.

**Medidas de radioactividade**

A detecção é realizada através de cintilação líquida utilizando um contador de partículas Packard-tricarb 2900 TR.

**Preparação de amostras radioactivas:**

O líquido receptor amostrado a partir do compartimento inferior das células de difusão é incorporado directamente em 15 mL do cocktail de cintilação líquido (Picofluor 40R, Packard) e medido para a medição da radioactividade.

Medidas da radioactividade:

A velocidade de medição é corrigida, tendo em consideração a ruptura, pelo método de calibração externa, de modo a obter contagens de desintegrações por minuto (dpm) para a actividade real de cada amostra. O fundo é deduzido em cada amostra em CPM. Para cada líquido de cintilação, é estabelecida uma curva de ruptura específica.

Os resultados são expressos em peso ou percentagem da substância encontrada nas amostras no que diz respeito à quantidade administrada, determinada a partir das velocidades de medição das calibrações diluídas apropriadamente.

**Protocolo**

Para uma dada concentração em 4-OHT na composição e um dado volume de composição aplicado na pele, são dados resultados médios, que correspondem a 11-12 determinações experimentais e estão associadas a um desvio padrão (Dp).

**Resultados**Penetração in vitro de 4-OHT nas células Franz

Valores médios +/- Dp das quantidades 4-OHT no receptor líquido a 24 h:

Formulação	Em % de dose aplicada		Quantidade em ng	
	média	Dp	média	Dp
57 mg/5 µL	0,146	0,068	3,154	1,442
57 mg/10 µL	0,352	0,224	15,900	10,170
57 mg/20 µL	0,788	0,371	74,312	35,012
114 mg/5 µL	0,249	0,244	10,491	10,802
114 mg/10 µL	0,382	0,255	34,105	23,587
114 mg/20 µL	0,995	0,762	185,592	144,420
228 mg/5 µL	0,258	0,170	20,300	13,908
228 mg/10 µL	0,313	0,180	56,048	33,006
228 mg/20 µL	0,908	0,603	339,058	224,372

Por exemplo, na tabela acima, "114 mg/10 µL" significa a aplicação de uma superfície de pele de 1,77 cm<sup>2</sup> de 10 µL de uma formulação em gel, em que a referida formulação do gel contém 114 mg de 4-OHT por 100 g de gel (0,114% de 4-OHT).

Os resultados anteriores mostram que a quantidade de 4-OHT absorvido é controlado muito melhor com as composições de 0,114% e 0,228% que com as composições de 0,057% para a mesma quantidade de 4-OHT aplicado.

Para a composição de 0,057%, quando se aumenta o volume de aplicação 4 vezes (de 5 µL para 20 µL), a percentagem de absorção é inesperadamente aumentada aproximadamente 5 vezes. Isto resulta num aumento de 23,5 vezes em termos de quantidade de 4-OHT absorvida, apesar da

quantidade de 4-OHT aplicada ser apenas aumentada 4 vezes (o volume de aplicação foi aumentado de 5 para 20  $\mu\text{L}$ ). Noutros termos, quando se aumenta 4 vezes a quantidade aplicada de 4-OHT, a quantidade absorvida na realidade é multiplicada por um factor de 23,5. Como uma conclusão, com a composição de 0,057%, existe uma maior variabilidade na quantidade de 4-OHT absorvida, e a absorção não é linear com o volume aplicado. Este efeito é diminuído surpreendentemente com as composições 0,114% e 0,228%.

Por exemplo, com a composição de 0,228%, aumentando o volume de aplicação 4 vezes (de 5  $\mu\text{L}$  para 20  $\mu\text{L}$ ) conduz a um aumento mais modesto na percentagem de absorção de 4-OHT (aumenta aproximadamente 3 vezes) e o aumento na quantidade de 4-OHT absorvido é somente 16,6 vezes.

Esta característica é particularmente vantajosa quando as composições da invenção são aplicadas na mama:

A experiência anteriormente descrita mostra que a quantidade de 4-OHT absorvida varia numa extensão menor em função do volume com as composições 0,114% e 0,228%, quando comparadas com a composição de 0,057%.

As experiências anteriores foram todas conduzidas na mesma área de superfície da pele (1,77  $\text{cm}^2$ ).

Logo, este protocolo (que varia o volume de aplicação de gel para uma mesma área de superfície) reflecte o que aconteceria quando aplicada uma mesma

quantidade de gel fazendo variar as áreas de superfície de pele. Esta é precisamente a questão quando as composições são aplicadas na pele da mama.

Vantajosamente, as composições da invenção permitem uma conformidade melhorada pelo paciente: para a mesma dose terapêutica a ser aplicada (doses mais elevadas), com as composições 0,228% e a 0,114%, a quantidade de composição/gel a ser aplicada é diminuída, logo requer uma aplicação diária, em vez de uma bi-diária. Como seria de esperar, pode verificar-se que aplicando a mesma quantidade de 4-OHT (quer aplicando 10 $\mu$ L da formulação 0,114% ou aplicando 5 $\mu$ L da formulação 0,228%), resulta numa quantidade semelhante de 4-OHT absorvido (34+-24 contra 20+-14;  $p > 0,05$ , Mann Whitney). No entanto, em virtude do aumento da absorção não linear com um volume mais elevado da formulação 0,057% como discutido anteriormente, aplicando a mesma quantidade de 4-OHT utilizando 20  $\mu$ L da formulação 0,057% ou utilizando 10  $\mu$ L de formulação 0,114% resulta em quantidades significativamente diferentes de 4-OHT absorvido (74+-35 contra 34+-24;  $p=0,004$ , Mann Whitney); De modo semelhante, aplicando a mesma quantidade de 4-OHT utilizando 20  $\mu$ L da formulação 0,057% ou utilizando 5  $\mu$ L de formulação 0,228% resulta em quantidades significativamente diferentes de 4-OHT absorvido (74+-35 contra 20+-14;  $p=0,001$ , Mann Whitney). Logo, pode verificar-se que pacientes com mamas mais pequenas, que devem aplicar a formulação 0,057% numa camada mais espessa (equivalente a 20  $\mu$ L por 1,77 cm<sup>2</sup> de célula de Franz), são sobreexpostos quando comparados com pacientes que aplicam a mesma

formulação na mesma quantidade/volume numa área de superfície de pele maior. Os pacientes com mamas mais pequenas devem portanto beneficiar das formulações de acordo com a presente invenção, como as composições da invenção que proporcionam a melhor conformidade.

### **Exemplo 2: Estudos de absorção in vivo**

#### **Protocolo**

Estes estudos presentes são estudos abertos de diversos níveis de dosagem de 4-OHT em 32 mulheres saudáveis com um ciclo menstrual regular. As mulheres são seleccionadas aleatoriamente para uma das doses (doses diárias de 1 mg de 4-OHT para os grupos A e B, 2 mg de 4-OHT para o grupo C, ou 4 mg de 4-OHT para o grupo D), que elas aplicam às sua mamas todas as manhãs durante 21 dias consecutivos.

O 4-OHT é formulado como um gel hidro-alcoólico a 0,228% p/p (doses diárias de 4-OHT estudado: 1 mg (grupo B) ou 4 mg (grupo D)) ou como gel hidro-alcoólico 0,057% de p/p (doses diárias de 4-OHT estudadas: 1 mg (grupo A) ou 2 mg (grupo C)), como descrito no Exemplo 1.

O tempo de concentração de plasma máximo ( $t_{max}$ ), a concentração de plasma máxima ( $C_{max}$ ), a área sob a concentração de plasma contra a curva de tempo até 24 horas e até à última concentração de plasma mensurável ( $AUC_{0-24}$  e



$AUC_{t_{ult}}$ ) e extrapolado até ao infinito ( $AUC_{0-\infty}$ ) são avaliadas no dia da última dosagem (dia 21).

### **Resultados**

Após a dosagem múltipla de cada uma das doses de 4OHT 1 mg, 2 mg e 4 mg, é atingido o estado estacionário entre o dia 14 e o dia 20.

A concentração máxima após a última dosagem é atingida em média a 12,8, 6,0, 11,8 e 3,5 horas após a dosagem respectivamente para os grupos de dosagem de 1 mg (gel a 0,057%), 1 mg (gel a 0,228%), 2 mg (gel a 0,057%) e 4 mg (gel a 0,228%). No entanto, os valores individuais  $t_{max}$  variam grandemente e na gama de desde 0 a 24 horas. A elevada variabilidade no  $t_{max}$  reflecte o nivelamento dos perfis de tempo da concentração (sem concentrações de pico claras).

A  $C_{max}$  (em pg/mL) e  $AUC_{0-24}$  (em pg\*h/mL) são proporcionadas nas tabelas seguintes.

Grupo	A	B	C	D
	1 mg gel 4-OHT 0,057 % =1,76 g de gel	1 mg gel 4-OHT 0,228 % =0,44 g de gel	2 mg gel 4-OHT 0,057 % =3,5 g de gel	4 mg gel 4-OHT 0,228 % =1,76 g de gel
$C_{max}$	35±22	20±9	52±32	149±99
$AUC_{0-24}$	619±466	383±177	998±653	2810±1850
Gel 0,057%=gel contendo 0,057% de 4-OHT				
Gel 0,228%=gel contendo 0,228% de 4-OHT				

Os seguintes comentários podem ser feitos nestes resultados:

- A absorção de 4-OHT (como representado por AUC) é proporcional à dosagem entre a dosagem de 2 mg e a dosagem de 4 mg, tendo em consideração a variabilidade (ver resultados do grupo C contra os do grupo D); uma vez que não é possível aplicar uma dose diária de 4 mg numa única aplicação/dia do gel a 0,057% devido à grande quantidade de gel (7 g em ambas as mamas), o gel a 0,228% proporciona vantajosamente uma quantidade apropriada de gel e uma absorção (2810 pg\*h/mL, grupo D) que é semelhante à absorção teórica do gel menos concentrado (2\*998 pg\*h/mL, duas vezes a absorção para o grupo C); isto está de acordo com os resultados *in vitro* anteriores, que apresentam para uma quantidade adequada de gel (10 e 5 µL), semelhantes absorções de 4-OHT podem ser atingidas entre géis (a absorção é proporcional à dosagem);
- Apesar da proporcionalidade da dosagem observada anteriormente, inesperadamente não houve linearidade entre as dosagens de 1 mg e 4 mg de 4-OHT para o gel a 0,228% (2810 pg\*h/mL dividido por 4 ≠ 383 pg\*h/mL; ver resultados do grupo B contra os do grupo D: apesar da dosagem do grupo D ser 4 vezes a do grupo B, a absorção do grupo D não é 4 vezes a do grupo B); isto está em conformidade com os resultados *in vitro* que apresentam a influência da quantidade de gel na absorção, demonstrando que quantidades excessivas de gel influenciam a absorção de um modo não-linear; no entanto, no presente caso, a quantidade de gel

aplicada nas mamas não é excessiva; logo, estes resultados *in vivo* proporcionam resultados surpreendentes tanto quanto se consideram quantidades muito pequenas de gel (0,44 g);

- Uma consequência dos resultados anteriores é que a absorção não é comparável para a mesma dosagem terapêutica de 1 mg para os dois géis (0,057% e 0,228%) aplicados numa área finita (a mama); isto significa que um aumento de 4 vezes na quantidade de gel/cm<sub>2</sub> influencia significativamente a absorção; isto foi surpreendente e totalmente inesperado, uma vez que resultados contraditórios tinham sido observados com um gel muito semelhante contendo testosterona em vez de 4-OHT: a aplicação de uma dada dosagem deste gel de testosterona num local contra quatro locais, resultando numa variação da quantidade de gel/cm<sub>2</sub> de 4 vezes, não afectou significativamente a absorção de testosterona (WANG C. & al., " Pharmacokinetics of Transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application of gel at one site versus four sites: a general clinical research center study" The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000, vol. 85(3), 964-969).

Lisboa, 18 de Fevereiro de 2009

**REIVINDICAÇÕES**

1. Composição farmacêutica que compreende:

- 0,205 - 0,950 % de 4 hidroxitamoxifeno,
- 50 - 75 % de pelo menos uma cadeia de álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,
- 0,1 - 5,0 % de pelo menos um agente de coagulação,
- 0,1 - 5,0 % de pelo menos de um potenciador de penetração,
- 20 - 50 % de um veículo aquoso,

em que as percentagens (%) estão em peso por peso da composição.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, compreendendo:

- 0,220 - 0,350 % de 4 hidroxitamoxifeno,
- 50 - 75 % de etanol,
- 0,5 - 1,5 % de hidroxipropilcelulose,
- 0,4 - 2,0 % de miristato de isopropilo,
- 20 - 40 % de tampão fosfato,

em que as percentagens (%) estão em peso por peso da composição.

3. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, em que o referido álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> é seleccionado do grupo constituído de álcool etílico, de propan-1-ol e de propan-2-ol, e de suas misturas.

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, onde o referido agente de coagulação é seleccionado de entre o grupo constituído de polímeros tendo por base ácidos acrílicos, de celulósicos, e de suas misturas.

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o referido agente de coagulação compreende pelo menos um agente de coagulação de entre o grupo constituído de carboximetilceluloses, em hidroxipropil-celuloses, em hidroxietilceluloses, em etilceluloses, em hidroximetilceluloses, em hidroxipropilmetilceluloses, e de suas misturas.

6. Composição farmacêutica de acordo com alguma das reivindicações 1 a 6, compreendendo o miristato de isopropilo.

7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, em que o referido veículo aquoso compreende pelo menos uma base, seleccionada preferencialmente de entre o grupo constituído de trietanolamina, de hidróxido de sódio, de hidróxido de amónio, de hidróxido de potássio, de arginina, de aminometilpropanol, de trometamina, e de suas misturas.

8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, em que o referido veículo

aquoso compreende pelo menos um tampão, seleccionado preferencialmente de entre o grupo constituído de citrato, de tris-maleato, de tampões fosfato, e de suas misturas.

9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 98 contendo um pH de 7,5 - 10,0.

10. Gel útil para a distribuição transdérmica ou transcutânea que compreende uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

11. Pacote de dosagem, pacote de dosagem única ou pacote de dosagem múltipla que contém uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 ou um gel de acordo com a reivindicação 10.

12. Dispensador, e.g. com bomba manual, contendo uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 ou um gel de acordo com a reivindicação 10.

13. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 ou um gel de acordo com a reivindicação 10, compreendendo as etapas de:

- preparação de uma mistura que contém pelo menos um álcool C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, e pelo menos um potenciador de penetração;

- adição de 4-hidroxitamoxifeno na quantidade pretendida, e sua mistura;
- adição de pelo menos um agente de coagulação, e sua mistura de novo;
- adição de pelo menos um veículo aquoso, e e sua mistura de novo.

14. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 ou gel de acordo com a reivindicação 10, para a utilização em tratamento e/ou prevenção de doenças benignas da mama, cicatrizes e quelóides, ginecomastia, cancro da mama, mastalgia, e patologias que envolvem o tecido denso da mama.

Lisboa, 18 de Fevereiro de 2009

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- US 4919937 A, Mauvais-Jarvis

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- **WANG C.** Pharmacokinetics of Transdermal testosterone gel in hypogonadal men : application of gel at one site versus four sites : a general clinical research center study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, vol. 85 (3), 964-969