



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 609**

51 Int. Cl.:
A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03772067 .9**

96 Fecha de presentación : **30.07.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1545479**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54 Título: **Composiciones de ezetimiba y métodos para el tratamiento de tumores malignos y benignos asociados al colesterol.**

30 Prioridad: **30.07.2002 US 399690 P**
30.07.2003 US 630578

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.04.2011

73 Titular/es: **KARYKION Inc.**
101 Wall Street
Princeton, New Jersey 08540, US
CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION

72 Inventor/es: **Schaffner, Carl, P.;**
Solomon, Keith, R. y
Freeman, Michael, R.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 356 609 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

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a la prevención y/o el tratamiento de los tumores relacionados con el colesterol mediante la administración de inhibidores de la absorción del colesterol a base de azetidina. En particular, la hipertrofia de los tejidos de próstata, de los tejidos de mama, de los tejidos de endometrio y de los tejidos de colon están controlados por la administración oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de ezetimiba, por ejemplo, o de su glucurónido fenólico SCH60663. Se proporcionan politerapias de ezetimiba, y/o al menos uno de sus análogos eficaces que controlan la absorción del colesterol, y al menos un fármaco contra el cáncer adicional seleccionado entre el grupo que consiste en un antiandrógeno esteroideo, un antiandrógeno no esteroideo, un estrógeno, el dietilestilbestrol, un estrógeno conjugado, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), un taxano y un análogo de la LHRH, para prevenir o tratar los tumores relacionados con el colesterol.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Aunque se ha estudiado exhaustivamente el metabolismo del colesterol en el hígado y en el tubo digestivo de humanos y de animales de laboratorio, no se ha prestado mucha atención al metabolismo del colesterol en la glándula prostática del varón y la glándula mamaria de la mujer en sus estados normal y patológico. La etiología y la progresión de los tumores benignos y malignos de estas glándulas todavía sigue siendo un misterio. Las dietas ricas en colesterol se han asociado desde el punto de vista epidemiológico de una forma significativa con numerosas enfermedades cancerosas humanas. Particularmente, el cáncer de próstata, el cáncer de la glándula mamaria y el cáncer de colon se han relacionado con dietas «occidentales» ricas en grasa, que incluyen la ingesta de grasa de origen animal. Kolonel et al., 1999, *J. Natl. Cancer. Inst.* 91: 414-428; Willet, 1989, *Nature*, 338: 389-394. Sin embargo, apenas se conocen los mecanismos mediante los cuales estos cánceres comienzan y progresan en relación con la grasa de la dieta.

Los macrólidos de polieno y, en particular, el macrólido de heptaeno aromático, la candicidina, se ha utilizado en la atención clínica para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata humana durante muchos años en varios países. Otros hipocolesterolemiantes diferentes que interfieren con la absorción y la resorción del colesterol en el tubo digestivo también se han utilizado en la atención clínica para la misma enfermedad de la próstata humana. Schaffner, 1983, en «Benign Prostatic Hypertrophy», Frank Hinman, Jr. ed. Springer-Verlag, Nueva York, pág. 280-307 revisaron los estudios clínicos con la candicidina y otros macrólidos de polieno. En los estudios con ratas a largo plazo se ha demostrado que la candicidina inhibe el inicio y la progresión tumoral en comparación con los controles sin tratar. Haditirto, 1974, Defensa de la tesis doctoral, Rutgers University. Otros inhibidores de la absorción-resorción del colesterol incluyen resinas de intercambio aniónico que adsorben ácidos biliares, tal como Colestiramina® y Colestipol®. También se ha demostrado que alteran la evolución del cáncer de próstata en los animales y en los humanos. El Colestipol® inhibió la hipertrofia benigna de la próstata en los hamsters. Wang et al., 1976, *Investigative Urol.* 14: 66-71. También se ha demostrado que la Colestiramina® resulta eficaz en algunos pacientes con cáncer de próstata. Addleman, 1972, *N. England J. Med.*, 287: 1047. Como hipocolesterolemiantes, también se conocen los fitoesteroles, por ejemplo β -sitosterol y estigmasterol, por su capacidad para inhibir la absorción y la resorción del colesterol mediante un efecto de acción de masas que requiere grandes dosis. En un estudio comparativo con doble enmascaramiento se encontró que el β -sitosterol resultaba eficaz para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata. Ebbinghaus et al., 1977, *Z. Allg. Med.*, 53: 1054-1058. En Europa se ha autorizado para el uso con humanos. Los fitoesteroles también forman parte de una variedad de productos fitofarmacéuticos recetados para el tratamiento del cáncer de próstata. Los extractos de las polidrupas de la planta, del palmito salvaje y de la corteza del ciruelo africano (*Pygeum africanum*), también conocido como Tadenan®, por ejemplo, contienen cantidades significativas de β -sitosterol.

La patente internacional WO 02/26729 describe el uso de los agonistas del PPAR α y/o en monoterapia o en politerapia con otros fármacos, incluida la ezetimiba. Se explica el tratamiento de distintas enfermedades, incluidas diabetes de tipo 2, hiperglucemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, obesidad, reestenosis vascular, inflamación y otras enfermedades, trastornos y afecciones en las que interviene el PPAR α y/o γ .

La patente europea EP 1 859 796 describe el uso de derivados de la azetidina como inhibidores de la absorción de esteroides para utilizarlos en el tratamiento de xantomas, un tipo de tesaurismosis de lípidos. Se explica la posibilidad de administrar la ezetimiba en politerapia con determinados derivados de la azetidina para tratar los xantomas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a los compuestos y a los usos para la prevención o el tratamiento de un tumor relacionado con el colesterol, tal y como se define en las reivindicaciones.

La invención se refiere adicionalmente a composiciones tal y como se definen en las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se defina de otro modo, toda la terminología técnica y científica utilizada en la presente

memoria tiene el mismo significado que le asignaría habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece la invención.

Afecciones en la que interviene el colesterol

5 Hace tiempo que a los epoxicolesteroles, por ejemplo, se les atribuyen propiedades mitógenas, mutágenas, carcinógenas y citotóxicas. La concentración in vivo de los epoxicolesteroles, como metabolitos por oxidación del colesterol, en la próstata de los varones y en las glándulas mamarias de las mujeres, por ejemplo, es el resultado directo del contenido de colesterol. En particular, el colesterol y sus metabolitos, incluidos los epóxidos de colesterol (epoxicolesteroles), por ejemplo los epóxidos 5 β y 6 β del colesterol, están relacionados con procesos patológicos, e intervienen en ellos, particularmente en los tumores malignos y/o benignos relacionados con el colesterol o, si no, con masas o crecimiento celulares cancerosos o anormales relacionados con el colesterol, que incluyen, pero sin limitarse a ellos, tumores relacionados con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio y del colon. En estos tejidos, los epoxicolesteroles también sirven como un marcador de enfermedades benignas y malignas.

Próstata

15 El contenido de colesterol de los tejidos de la glándula prostática humana, por ejemplo, se duplica con la aparición de los tumores de próstata. Swyer, 1942, *Cancer. Res.* 2: 372-375; Schaffner C.P., et al., *Cancer Detect. Prevent.*, 1980, vol. 3. pág. 143. Además, se ha descrito la aparición de epóxidos de colesterol en los tejidos y en las secreciones de las glándulas prostáticas humanas enfermas, lo que confirma que se duplique el contenido de colesterol en dicho tejido y que haya una cantidad significativa de epoxicolesteroles cuando se diagnostican hiperplasia y carcinoma de próstata en los humanos. Sporer et al., 1982, *Urology*, 6: 244-250.

Mama y endometrio

25 Los estudios con las glándulas mamarias de mujeres también indican que aumenta significativamente el colesterol en los aspirados de líquido de mama y que aparecen simultáneamente epoxicolesteroles, por ejemplo, en las glándulas mamarias humanas de mujeres ancianas. En particular, la aparición de epoxicolesteroles isométricos, por ejemplo, el β -epoxicolesterol, se correlaciona con los tumores de mama malignos y benignos. Petrakis et al., 1981, *Cancer. Res.* 41: 2563-2565; Wrench et al., 1989, *Cancer Res.*, 49: 2168-2174. También se detecta un aumento del β -epoxicolesterol, por ejemplo, en el plasma de las pacientes con cáncer de endometrio. Kucuk et al., 1994, *Can. Epidemiol. Biomark. Prevention*, 3:571-574. La aparición de epoxicolesteroles, por ejemplo, el β -epoxicolesterol, está relacionada directamente con el aumento del colesterol en los líquidos y en los tejidos corporales.

Inhibidores de la absorción del colesterol a base de azetidinona

35 La presente invención se refiere a composiciones de inhibidores de la absorción del colesterol a base de azetidinona, por ejemplo, ezetimiba y sus glucurónidos y sus análogos, para reducir la concentración de colesterol in vivo y se reduce la formación de epoxicolesterol y el inicio y la progresión de tumores benignos y malignos, y los métodos para utilizarlos. Las composiciones de la invención sirven particularmente para prevenir o controlar o tratar los tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, o el crecimiento o las masas de células relacionadas con el colesterol, seleccionados entre tumores relacionados con tejidos de la próstata, del colon, del endometrio o de la mama, o el cáncer de próstata, de colon, de mama o de endometrio. Se proporcionan compuestos para prevenir y tratar tumores relacionados con el colesterol mediante la inhibición de su inicio y de su progresión ya que inhiben la absorción y la resorción del colesterol en el tubo digestivo. Las composiciones de ezetimiba descritas en la presente memoria para la administración oral, por ejemplo, son realizaciones preferentes de la presente invención para el tratamiento y/o la prevención de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon.

45 La ezetimiba por vía oral, por ejemplo, tiene un efecto significativo sobre el inicio y la progresión de la enfermedad prostática y otros tumores relacionados con el colesterol, por ejemplo, en los animales experimentales. El hámster sirio macho BIO 87.20 es una estirpe cosanguínea bien conocida en la que se desarrolla, de manera espontánea, una hipertrofia quística de la próstata relacionada con la genética y dependiente de la edad, y se reconoce en la técnica como un modelo excelente de enfermedad de la próstata humana. Véanse los ejemplos I-III, más adelante. La ezetimiba por la vía oral inhibe el desarrollo de la hipertrofia quística de la próstata en el hámster sirio macho BIO 87.20. La ezetimiba también inhibe la formación de otros tumores relacionados con el colesterol en este modelo animal de la enfermedad. El tratamiento de hámsters sirios macho BIO 87.20 con ezetimiba a partir de los 6 meses de edad, inhibe el aumento de tamaño de la próstata. Los hámsters sirios macho BIO 87.20 que comienzan a tratarse con ezetimiba a los 12 meses de edad (cuando el aumento de tamaño de la próstata ya está en curso), reduce la masa o el volumen de la próstata. Dosis mayores de ezetimiba, por ejemplo, a 100 μ g/kg de masa corporal, tienen un mayor efecto sobre la inhibición y la reversión del aumento de tamaño de la próstata del hámster BIO 87.20. Además, la evaluación histopatológica de las próstatas, por ejemplo, de hámsters BIO 87.20 tratados con ezetimiba, muestra una histología más normal, como se observa en las secciones de próstata de los hámsters BIO 1.5. En los hámsters sirios machos BIO 87.20 se observó que aparecían tumores por todo el cuerpo a los 18 meses de edad o más. A los 18 meses, los hámsters BIO 87.20 muestran la presencia de tumores relacionados con el colesterol además de los de la glándula prostática. Los animales de control BIO 87.20 del

ejemplo II de la presente memoria, por ejemplo, muestran varios tumores diferentes al final del experimento; en cambio, los hámsters BIO 87.20 de la misma edad tratados con ezetimiba no dan muestras de tumoración.

El cáncer de próstata es la causa principal de mortalidad de los varones en Norteamérica, con 30.000 a 40.000 muertes al año en los Estados Unidos. Aunque la quimioterapia no haya resultado muy eficaz para tratar el cáncer de próstata, un método alternativo ha consistido en actuar selectivamente contra las vías de supervivencia de las células del cáncer de próstata, particularmente contra el eje de señalización PI3 cinasa/Akt/PTEN, que se ha identificado que es un mecanismo de supervivencia celular importante en el cáncer de próstata y en otros cánceres. Recientemente se ha determinado que el colesterol de la membrana es un componente importante de un mecanismo que transfiere señales de supervivencia desde el exterior de la célula a la serina-treonina cinasa Akt1. También se ha demostrado recientemente que la hipercolesterolemia acelera el crecimiento, disminuye la extensión de la apoptosis celular y aumenta el nivel de la activación de la Akt en los tumores de próstata dentro de un modelo murino de cáncer de próstata. Los resultados indican que el colesterol desempeña una función decisiva en la capacidad que tienen las células del cáncer de próstata para resistirse a los estímulos apoptóticos. La función del colesterol en la supervivencia de las células del cáncer de próstata es tan importante que todos los fármacos que se unen al colesterol (macrólidos de polieno), que extraen el colesterol de las membranas (ciclodextrina) o que bloquean la síntesis del colesterol (estatinas) alteran las membranas esenciales (balsas de lípidos) y reducen su capacidad para regular la señalización celular. El colesterol desempeña una función decisiva al regular específicamente el crecimiento y la supervivencia del cáncer de próstata. En estos estudios se utiliza un sistema único de modelo murino de próstata. Este modelo se caracteriza por poseer la estirpe celular del adenocarcinoma de próstata humano, LNCaP, transfectada con HB-EGF. Las células LNCaP se parecen a las células del tumor de próstata por su morfología general, por sintetizar el APE y por no presentar el PTEN. La transfección estable con HB-EGF, un ligando del EGFR fisiológicamente pertinente que se origina en el estroma prostático, permite que las células LNCaP formen tumores in vivo con independencia de los andrógenos. El implante subcutáneo de estas células LNCaP en 4 cuadrantes de ratones con IDCG da lugar al crecimiento tumoral rápido en los ratones intactos y en los castrados durante ocho semanas. El ezetimiba y los compuestos relacionados SCH 48461 y SCH 58053 no afectan por lo general a la concentración de colesterol en el suero de los ratones alimentados con una dieta baja en colesterol, pero disminuyen la elevada concentración de colesterol en el suero inducida por las dietas ricas en colesterol. A los ratones que recibieron una dieta rica en colesterol 4 semanas antes del implante del tumor se les administró ezetimiba y SCH 48461 a 30 mg/kg de masa corporal 2 semanas después del implante del tumor. Después de 12 semanas, la evaluación del volumen de los tumores en cada ratón en comparación con los controles sin tratar reveló que el tratamiento farmacológico inhibía significativamente la progresión y el crecimiento de los tumores implantados.

El tumor relacionado con el colesterol tal y como se utiliza en la presente memoria se refiere a tumores benignos o malignos, o si no al crecimiento o masas de células cancerosas o anormales relacionados con el colesterol, que incluyen, pero sin limitarse a ellos, tumores asociados al tejido de la próstata (por ejemplo, hiperplasia de próstata), al tejido del colon, al tejido de la mama o al tejido del endometrio, o cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama o cáncer de endometrio.

Los **inhibidores de absorción del colesterol a base de azetidionona**, por ejemplo, se describen en Rosenblum, S.B., et al., *J. Med. Chem.*, 41(6): 973-80 (1998). Los compuestos a base de azetidionona son inhibidores potentes, activos por vía oral, de la absorción del colesterol. *Bloorg. Med. Chem.*, 7 (10): 2199-202 (1999). Un compuesto a base de azetidionona particularmente preferente para utilizarlo en las composiciones y en los métodos de la presente invención es la ezetimiba (1-(4-fluorofenil)-(3R)-[3-(4-fluorofenil)-(3S)-hidroxipropil]-(4S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidionona) (también citado en la bibliografía como SCH 58235 o ZETIA®) y su glucurónido fenólico SCH 60663. *Br. J. Pharmacol.*, 129 (8): 1748-54 (2000). Otros dos análogos relacionados con la ezetimiba y los inhibidores de la absorción del colesterol para utilizarlos en las composiciones y en los métodos de la presente invención, por ejemplo, se citan en la bibliografía como: 1) SCH 58053 o (+)-7-(4-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-3R-(4-hidroxifenil)-2-azaspiro[3,5]nonan-1-ona *J. Lipid. Res.*, 43: 1864-1873 (2002), y 2) SCH 48461 o (3R)-3-fenilpropil-1,(4S)-bis(4-metoxifenil)-2-azetidionona. *J. Med. Chem.*, 41: 973-980 (1998).

El modo de acción de la ezetimiba implica la inhibición de la absorción y de la resorción del colesterol en el tubo digestivo. Este mecanismo de acción también implica el aumento de la excreción, por las heces, del colesterol y de sus metabolitos generados en el intestino. Este efecto de la ezetimiba da lugar a una disminución de la cantidad de colesterol en el cuerpo, a un aumento de la síntesis de colesterol y a una disminución de la síntesis de triglicéridos. El aumento de la síntesis de colesterol garantiza inicialmente el mantenimiento de la cantidad de colesterol en la circulación, concentración que finalmente cae a medida que continúa la inhibición de la absorción y de la resorción del colesterol. El efecto global de la acción del fármaco es la disminución de la cantidad de colesterol en la sangre y en los tejidos del cuerpo.

Inhibidores preferentes de la absorción del colesterol a base de azetidionona para utilizarlos en las composiciones y en los métodos de la presente invención son la ezetimiba o una mezcla de estereoisómeros de la misma, un isómero diastereoméricamente enriquecido, diastereoméricamente puro, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la misma, o un profármaco de tal compuesto, mezcla o isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla, isómero o profármaco.

Otros inhibidores preferentes de absorción del colesterol a base de azetidionona son el glucurónido fenólico de ezetimiba (*Br. J. Pharmacol.*, 129(8): 1748-54 (2000)) o una mezcla de estereoisómeros de la misma, un isómero

diastereoméricamente enriquecido, diastereoméricamente puro, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la misma, o un profármaco de tal compuesto, mezcla o isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla, isómero o profármaco.

5 La expresión «profármaco» tal y como se utiliza en la presente memoria se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que, después de la administración, liberan el fármaco in vivo mediante un proceso químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco que a pH fisiológico se convierte en la forma farmacéutica deseada). Los profármacos, al escindirse, liberan el correspondiente ácido libre gracias a que los residuos forman ésteres hidrolizables de los compuestos.

10 Las composiciones de la invención comprenden básicamente una dosis eficaz o una cantidad farmacéuticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona, preferentemente ezetimiba y/o su glucurónido fenólico o al menos un análogo farmacológicamente activo de la ezetimiba, para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, asociados a los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon.

15 Las composiciones descritas en la presente memoria comprenden inhibidores de la absorción del colesterol a base de azetidinona, preferentemente ezetimiba, su glucurónido fenólico, o uno de sus análogos, y puede comprender adicionalmente al menos otro fármaco contra el cáncer. Estas composiciones se administran preferentemente por vía oral. Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos, y, para los animales de compañía, las formas farmacéuticas sólidas incluyen una mezcla con comida y formas masticables. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es la práctica normal, otras sustancias diferentes a tales diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes tal como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender tamponantes. Además, los comprimidos y píldoras se pueden preparar con revestimientos entéricos. En el caso de las formas masticables, la forma farmacéutica pueden comprender saborizantes y aromatizantes.

30 La dosificación del ingrediente activo en las composiciones de esta invención puede ser variada; sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea de tal, que se obtenga una forma farmacéutica adecuada. La dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. Por lo general, se administran dosificaciones de entre unos 100 µg a unos 200 µg por kilogramo de masa corporal al día a los humanos y a otros animales, por ejemplo mamíferos, para obtener una liberación eficaz de ezetimiba para los métodos descritos en la presente memoria.

35 La administración oral de la ezetimiba, por ejemplo, inhibe la absorción del colesterol biliar y de la dieta en el intestino, por lo que disminuye la concentración de colesterol en el suero, lo que se relaciona con la disminución de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y con el aumento de la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). El margen de dosificación preferente de la ezetimiba en las composiciones que se administrarán a un paciente que necesita una prevención o un tratamiento descrito en la presente memoria es de unos 5 mg a unos 150 mg al día. Un intervalo más preferente es de unos 5 mg a unos 100 mg al día. Un intervalo incluso más preferente es de unos 8 mg a unos 50 mg al día. El intervalo más preferente es de unos 10 mg a unos 25 mg al día.

40 Una composición para la administración oral que comprende unos 10 mg de ezetimiba para una dosis diaria única para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon, es una realización particularmente preferente de la presente invención. Una composición para la administración oral que comprende unos 15 mg de ezetimiba para una dosis diaria única para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon, es otra realización preferente de la presente invención. Una composición para la administración oral que comprende unos 20 mg de ezetimiba para una dosis diaria única para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon, es otra realización preferente de la presente invención. Una composición para la administración oral que comprende unos 25 mg de ezetimiba para una dosis diaria única para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon, es otra realización preferente de la presente invención. Una composición para la administración oral que comprende unos 30 mg de ezetimiba para una dosis diaria única para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon, es otra realización preferente de la presente invención. Una composición para la administración oral que comprende unos 35 mg de ezetimiba para una dosis diaria única para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon, es otra realización preferente de la presente invención. Una composición para la

administración que comprende unos 40 mg de ezetimiba para una dosis diaria única para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon, es otra realización preferente de la presente invención. Una composición para la administración que comprende unos 45 mg de ezetimiba para una dosis diaria única para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon, es otra realización preferente de la presente invención.

Estos compuestos se pueden administrar por cualquier medio conocido en la técnica. Tales modos incluyen la administración por vía oral, rectal, nasal, tópica (incluida la bucal y la sublingual) o la parenteral (incluida la subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica).

Para ponérselo más fácil al paciente, se prefiere la administración oral. Sin embargo, tal y como practican los expertos en la técnica, se pueden necesitar otras vías de administración. Por lo tanto, según la situación, el experto en la técnica debe determinar qué forma de administración es mejor en un caso particular, y buscar el equilibrio entre la dosis necesaria frente al número de veces al mes en los que hay que administrarla.

Politerapia

Las composiciones de la invención comprenden una dosis eficaz o una cantidad farmacéuticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona, preferentemente ezetimiba o su glucurónido fenólico, y al menos otro fármaco contra el cáncer, para tratar o prevenir la hipertrofia benigna de la próstata u otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon. Ejemplos de fármacos que se usan en las composiciones y los métodos de la invención descritos en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a ellos, antiandrógenos esteroideos o no esteroideos [por ejemplo, finasterida (PROSCAR®), ciproterona (CPA), flutamida (4'-nitro-3'-trifluorometil-isobutilanilida), bicalutamida (CASODEX®) y nilutamida], estrógenos, dietilestilbestrol (DES), estrógenos conjugados (por ejemplo, PREMARIN®), compuestos moduladores selectivos de receptor de estrógenos (SERM) [por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, droloxifeno, idoxifeno), taxanos (por ejemplo, paclitaxel [TAXOL®], docetaxel [TAXOTERE®]), análogos de la LHRH (por ejemplo, goserelina [ZOLADEX®], leuprorelina (LUPRON®)).

Taxanos

Se ha descrito que los tratamientos a base de docetaxel (TAXOTERE®), por ejemplo, son opciones de tratamiento para controlar a los pacientes con cáncer de próstata avanzado independientemente de andrógenos. El docetaxel en politerapia con la ezetimiba, por ejemplo, debe conseguir una respuesta significativa para el tratamiento o la prevención de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon en los pacientes con una enfermedad medible. Véase, por ejemplo, *Oncology* (Huntingt.), 16 (6 Suppl. 6): 63-72 (2002). Se puede utilizar cualquier taxano como fármaco contra el cáncer para utilizarlo en las composiciones y en los usos de esta invención.

Un método preferente que se utiliza de conformidad con la invención comprende coadministrar por vía oral, a un paciente que necesita tratarse, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona, preferentemente ezetimiba, y un taxano preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste esencialmente en (paclitaxel y docetaxel) o un derivado eficaz o un análogo del mismo para el tratamiento o la prevención de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon. Véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. n.º 6 395 770, *Method and compositions for administering taxanes orally to human patients*, de 28 de mayo de 2002; la patente de los EE.UU. n.º 6 380 405, *Taxanes Prodrugs*, de 30 de abril de 2002; la patente de los EE.UU. n.º 6 239 167, *Antitumor compositions containing taxane derivatives*, de 29 de mayo de 2001.

SERM

Se puede combinar un inhibidor de absorción del colesterol a base de azetidinona, preferentemente la ezetimiba, con un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM, por su nombre en inglés) para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores malignos o benignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon. Se puede emplear cualquier SERM con fármaco contra el cáncer para utilizarlo en las composiciones y los usos de esta invención. La terminología modulador selectivo del receptor de estrógenos incluye agonistas de estrógenos y antagonistas de estrógenos, y se refiere a los compuestos que se unen al receptor de estrógenos, que inhiben el recambio óseo y que previenen la osteopenia. En concreto, los agonistas de los estrógenos se definen en la presente memoria como compuestos químicos capaces de unirse a los sitios del receptor de estrógenos en los tejidos de mamíferos y de imitar las acciones de los estrógenos en uno o más tejidos. Los antagonistas de los estrógenos se definen en la presente memoria como compuestos químicos capaces de unirse a los sitios del receptor de estrógenos en los tejidos de mamíferos, y de bloquear las acciones de los

estrógenos en uno o más tejidos. Un SERM preferente es el tamoxifeno (etanamina, 2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-*N,N*-dinictil, (*Z*)-2,2-hidroxi-1,2,3,-propanotricarboxilato (1:1)) y los compuestos relacionados que se describen en la patente de los EE.UU. n.º 4 536 516. Otro compuesto relacionado es el 4-hidroxitamoxifeno, que se describe en la patente de los EE.UU. n.º 4 623 660. Otro SERM preferente es el raloxifeno: (metanona, [6-hidroxi-2-

5 (4-hidroxifenil)benzo[*b*]tien-3-il] [4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-, hidrocloreuro) y los compuestos relacionados que se describen en la patente de los EE.UU. n.º 4 418 068. Otro SERM preferente es el idoxifeno: pirrolidona, 1-1-[4-[1-(4-yodofenil)-2-fenil-1-butenil]fenoxi]etilo] y los compuestos relacionados que se describen en la patente de los EE.UU. n.º 4 839 155.

10 En particular, una dosis eficaz para el droloxifeno se encuentra en el intervalo de 0,1 a 40 (mg/kg)/día, preferentemente de 0,1 a 5 (mg/kg)/día. En particular, una dosis eficaz para el raloxifeno se encuentra en el intervalo de 0,1 a 100 (mg/kg)/día, preferentemente de 0,1 a 10 (mg/kg)/día. En particular, una dosis eficaz para el tamoxifeno se encuentra en el intervalo de 0,1 a 100 (mg/kg)/día, preferentemente de 0,1 a 5 (mg/kg)/día. En particular, una dosis eficaz para el 4-hidroxitamoxifeno se encuentra en el intervalo de 0,0001 a 100 (mg/kg)/día, preferentemente de 0,00 a 10 (mg/kg)/día.

15 Un método preferente para utilizarlo de conformidad con la invención comprende coadministrar por vía oral, a un paciente que necesita tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidionona, preferentemente la ezetimiba, y un SERM seleccionado entre el grupo que consiste esencialmente en (tamoxifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno) o bien un derivado eficaz o un análogo del mismo para tratar o prevenir la hipertrofia benigna de la próstata u otros tumores benignos o malignos relacionados con el

20 colesterol, por ejemplo, relacionados con tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon. Véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. n.º 5 047 4131, la patente de los EE.UU. n.º 6 245 352 y la patente de los EE.UU. n.º 5 972 383.

Antiandrógenos esteroideos o no esteroideos

25 Se puede utilizar en politerapia un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidionona, preferentemente la ezetimiba, con un antiandrógeno esteroideo o no esteroideo para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con los tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon. Se puede utilizar un antiandrógeno esteroideo o no esteroideo como el segundo compuesto de esta invención. Véase, por ejemplo, la patente de los EE.UU. n.º 5 610 150 y la patente de los EE.UU. n.º

30 6 015 806.

Un método preferente para utilizarlo de acuerdo con la invención comprende coadministrar por vía oral, a un paciente que necesita el tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidionona, preferentemente la ezetimiba, y un antiandrógeno esteroideo o no esteroideo

35 seleccionado entre el grupo que consiste esencialmente en [finasterida (PROSCAR®), ciproterona (CPA), flutamida (4'-nitro-3'-trifluorometil-isobutilanilida), bicalutamida (CASODEX®) y nilutamida], o un derivado eficaz o análogo del mismo para el tratamiento o la prevención de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon.

40 La finasterida (PROSCAR®), en una cantidad de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg, preferentemente unos 5 mg, se puede coadministrar por vía oral en una composición farmacéutica que comprende además 10 mg de ezetimiba, por ejemplo, para una dosis diaria única, para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con la próstata.

Análogo o antagonista de la luliberina (LHRH)

45 Un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidionona, preferentemente la ezetimiba, se puede coadministrar con un análogo o antagonista de la luliberina (LHRH) para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon. Se puede utilizar cualquier análogo o antagonista de la LHRH como el segundo compuesto de esta invención.

50 Un método preferente para utilizarlo de acuerdo con la invención comprende coadministrar por vía oral, a un paciente que necesite el tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidionona, preferentemente la ezetimiba, y un análogo o antagonista de la LHRH seleccionado del grupo que consiste esencialmente en [goserelina (ZOLADEX®) y leuprorelina (LUPRON®)] o un derivado eficaz o análogo del mismo para tratar o prevenir la hipertrofia benigna de la próstata u otros tumores

55 benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, relacionados con tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon.

Estrógenos, dietilestilbestrol (DES), estrógenos conjugados (por ejemplo, PREMARIN®)

Se puede coadministrar un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidionona, preferentemente

la ezetimiba, con un estrógeno, con el dietilestilbestrol (DES) o con un estrógeno conjugado para prevenir o controlar el crecimiento, o para reducir el tamaño, de la hipertrofia benigna de la próstata o de otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo relacionados con tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon.

- 5 Un método preferente para utilizarlo de acuerdo con la invención comprende coadministrar por vía oral, a un paciente que necesita el tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona, preferentemente la ezetimiba, y un estrógeno, el dietilestilbestrol (DES), o un estrógeno conjugado, por ejemplo PREMARIN®, o un derivado eficaz o análogo del mismo, para tratar o prevenir la hipertrofia benigna de la próstata u otros tumores benignos o malignos relacionados con el colesterol, por ejemplo, 10 relacionados con tejidos de la próstata, de la mama, del endometrio o del colon.

Producto fabricado

- Se proporciona un producto fabricado que comprende un contenedor, por ejemplo un vial, instrucciones escritas, y una composición formulada, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona, y las instrucciones son para la administración, o 15 indican cómo administrarla, de la composición para prevenir o tratar el tumor relacionado con el colesterol, por ejemplo, el tumor de próstata, el tumor de mama, el tumor de endometrio y/o el tumor de colon. Un producto fabricado preferente comprende la ezetimiba como el inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona. Otro producto fabricado preferente descrito comprende además al menos otro fármaco más contra el cáncer, por ejemplo, un antiandrógeno esteroideo, un antiandrógeno no esteroideo, un estrógeno, el dietilestilbestrol, un 20 estrógeno conjugado, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), un taxano, y/o un análogo de la luliberina (LHRH).

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Grupos de animales experimentales

- 25 El hámster sirio macho BIO 87.20 es una estirpe cosanguínea bien conocida que desarrolla, de modo espontáneo, hipertrofia quística de la próstata relacionada su genética y dependiente de la edad, y que se reconoce en la técnica que es un modelo excelente para la enfermedad de próstata humana. Véase, por ejemplo, Homburger et al., 1970, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 134: 284-286; Homburger, 1972, *Health Lab. Sci.* 9: 103-111; Wang et al., 1976, *Invest. Urol.* 14: 66-71. La estirpe del hámster BIO 87.20 desarrolla numerosos tumores a partir de los 12 30 meses de edad.

- La exploración histopatológica del aumento de tamaño de la próstata del hámster sirio macho BIO 87.20 revela por lo general una dilatación quística de los ácinos de la próstata, que están llenos de material amorfo eosinófilo. También se observa hiperplasia del estroma y cambios en las células epiteliales con la exploración al microscopio. El hámster sirio macho de control, tal como la estirpe BIO 1.5, no desarrolla por lo general tumores a 35 los 12 meses ni más tarde. Las estirpes de hámster sirio macho BIO 87.20 y BIO 1.5 se utilizan en los estudios con la ezetimiba presentados en la presente memoria. Los hámsters BIO 87.20 que se mantuvieron en una dieta rica en colesterol revelaron en la autopsia una acumulación considerable de colesterol en el hígado e hipercolesterolemia intensa que condujo a la muerte del animal. El estudio reveló claramente además que mientras que la síntesis del colesterol en el hígado del hámster normal se encuentra bajo un control por retroalimentación negativa con el 40 colesterol de la dieta, la síntesis del colesterol en el hígado en el hámster BIO 87.20 no se encuentra bajo tal control por retroalimentación. Schaffner et al., *Lipids* 16: 835-840 (1981) . La anomalía de la síntesis del colesterol y el desarrollo de la hipertrofia quística de la próstata en el hámster macho BIO 87.20 guardan una estrecha relación.

- Los 48 hámsters sirios macho BIO 87.20 y los 16 BIO 1.5 se obtuvieron de Bio Breeders, Inc., Boston, Massachusetts. Entre estos animales, 8 hámsters BIO 1.5 y 24 hámsters 87.20 tenían 6 meses de edad, mientras 45 que el resto, que consistían en 6 hámsters BIO 1.5 y 24 hámsters BIO 87.20, tenían 12 meses de edad. Los animales se alojan en jaulas individuales. A todos se les da agua a discreción y se emplazan en un régimen automático de luz artificial durante 12 horas y oscuridad durante 12 horas. El consumo de alimentos se vigila para asegurar una ingesta equivalente en todos los animales. El fármaco, la ezetimiba, se hace polvo y se mezcla con la comida de hámster molida de PURINA®. Se ajustan las concentraciones de la ezetimiba en la comida según la 50 cantidad de comida ingerida por hámster al día y se expresan como el promedio de microgramos de ezetimiba por kilogramo de masa corporal al día.

Se dividieron los animales en 8 grupos experimentales que contenían 8 animales cada uno. Se pueden caracterizar los grupos como sigue:

- Grupo I BIO 1,5 Controles, 6 meses de edad
 55 Grupo II BIO 1,5 Controles, 12 meses de edad
 Grupo III BIO 87.20 Controles, 6 meses de edad

	Grupo IV	BIO 87.20	Controles, 12 meses de edad
	Grupo V	BIO 87.20	Tratados, 6 meses de edad, ezetimiba a 100 µg/kg de masa corporal
	Grupo VI	BIO 87.20	Tratados, 6 meses de edad, ezetimiba a 1000 µg/kg de masa corporal
	Grupo VII	BIO 87.20	Tratados, 12 meses de edad, ezetimiba a 100 µg/kg de masa corporal
5	Grupo VIII	BIO 87.20	Tratados, 12 meses de edad, ezetimiba a 1000 µg/kg de masa corporal

10 Los hámsters sirios macho BIO 87.20 tratados y de control, y los hámsters sirios macho BIO 1.5 de control, ambos de 6 y 12 meses de edad, se utilizan como sigue. En el grupo tratado de hámsters sirios macho BIO 87.20 se administra la ezetimiba en forma de polvo a través de la dieta. Durante 6 meses se continúa el tratamiento de los animales BIO 87.20 con dosis de ezetimiba de 100 µg y 1000 µg por kilogramo de masa corporal. Los animales BIO 1,5 y BIO 87.20 de control no recibieron ezetimiba. Se vigiló el consumo de comida de todos los grupos para asegurarse de que la ingesta de comida era comparable. Después de 6 meses de tratamiento, se sacrificaron los animales y se les extrajo la glándula prostática, se pesó y se conservó para la exploración histopatológica.

15 Cuando se terminó el experimento, después de 6 meses, era evidente que había aumentado el tamaño de la próstata de todos los hámsters BIO 87.20 de control. Además, esto resultaba más evidente cuando se les extraía y se pesaba la glándula prostática ventral. Resulta muy llamativo que ninguno de los hámsters BIO 1.5, a los 12 o 18 meses de edad, mostraran un aumento de la glándula prostática. En los grupos de control con BIO 87.20, el aumento de tamaño de dicha glándula era más acentuado a los 18 meses que a los 12. La progresión del aumento de tamaño de la próstata se reforzaba con el tiempo en este grupo de control. La evaluación de los cortes preparados de los hámsters BIO 87.20, a los 12 y los 18 meses de edad, reveló histológicamente la hipertrofia quística de la próstata que es bien conocida en esta cepa de hámster. Además, el examen al microscopio reveló un ácido distendido, que estaba ausente en la exploración de los cortes de la próstata de los hámsters BIO 1.5.

EJEMPLO 2

Tratamiento con ezetimiba de los hámsters BIO 87.20 de 6 meses de edad

25 A los seis meses de tratamiento con ezetimiba de los hámsters sirios macho BIO 87.20, cuyo tratamiento comenzó a los 6 meses de edad, se observó un efecto inhibitor notable sobre el volumen de la glándula prostática en comparación con los hámsters BIO 87.20 de control sin tratar. El efecto de 100 µg de ezetimiba por kilogramo de masa corporal mostró un efecto inhibitor mayor sobre el aumento del tamaño de la glándula prostática que con la dosis del fármaco ezetimiba por kilogramo de masa corporal. Con la exploración histopatológica resultó más evidente que después de 6 meses de tratamiento con ezetimiba, se observaba una reducción notable de la hipertrofia quística de la próstata en los animales tratados cuando se comparaban con los animales BIO 87.20 de control sin tratar. Después de 6 meses de tratamiento con ezetimiba, el peso de la glándula prostática ventral de los animales BIO 87.20 era similar al de los hámsters BIO 1.5 de control de la misma edad (en los que no se observaba que se manifestara la hipertrofia quística de la próstata).

35 EJEMPLO 3

Tratamiento con ezetimiba de los hámsters BIO 87.20 de 12 meses de edad

40 Por lo general, la hipertrofia quística de la próstata está bien establecida en el hámster sirio macho BIO 87.20 de 12 meses de edad. Todos los hámsters sirios macho, a saber, los hámsters BIO 87.20 tratados y de control, y los hámsters BIO 1.5 de control, tenían 12 meses de edad al comenzar el experimento. Durante 6 meses se continuó el tratamiento de los hámsters BIO 87.20 con dosis de ezetimiba de 100 µg y 1000 µg por kilogramo de masa corporal. Después del tratamiento, se redujo considerablemente el peso de la próstata ventral extirpada en comparación con los controles BIO 87.20 sin tratar. Además, de nuevo, el nivel del efecto era considerablemente mayor con la dosis más alta de ezetimiba. Por lo tanto, estos resultados indican que la ezetimiba también revierte el aumento del tamaño de la próstata una vez que ha tenido lugar.

45 Se observaron otros tumores diferentes a los de la glándula prostática al examinar los hámsters BIO 87.20 de control sin tratar. En cambio, se observaron muy pocos tumores en los animales BIO 87.20 tratados con ezetimiba, a los cuales se les administraba una dosis por vía oral a 1000 µg/kg por masa corporal.

EJEMPLO 4

50 Tratamiento con ezetimiba de ratones IDCG con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) trasplantados con células de la estirpe LNCaP transfectadas con HB-EGF

La implantación subcutánea de células LNCaP en 4 cuadrantes de los ratones IDCG (2 x 10⁶ células en 150 µl de Matrigel por sitio de inyección) dio lugar a un crecimiento tumoral rápido en los hospedadores intactos y castrados alimentados con una dieta rica en colesterol a lo largo de 8 semanas. Dos semanas después de la

implantación de las células tumorales, los animales recibieron ezetimiba por la dieta a 10 mg/kg de masa corporal. Después de 6 a 12 semanas de tratamiento, la exploración reveló una notable inhibición del crecimiento y de la progresión tumorales en comparación con los controles sin tratar tanto en los animales intactos como en los castrados.

5 **EJEMPLO 5**

Tratamiento con SCH 48461 de ratones IDCG trasplantados con células de la estirpe LNCaP transfectadas con HB-EGF

10 En un estudio con un diseño similar al del ejemplo 4, a los ratones se les administró SCH 48461 por la dieta a 10 mg/kg de masa corporal. Después de 6 a 12 semanas de tratamiento, la exploración reveló una inhibición significativa de la progresión y el crecimiento tumorales en comparación con los controles sin tratar tanto en los animales castrados como en los intactos.

15 Las distintas modificaciones y variaciones de las composiciones y los métodos descritos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de la invención. Aunque se ha descrito la invención en conexión con las realizaciones preferentes específicas, se debe entender que la invención tal y como se reivindica no se debe limitar indebidamente a tales realizaciones específicas. De hecho, las distintas modificaciones de las composiciones y los modos descritos para llevar a cabo la invención que resultan obvias para los expertos en la técnica o en los campos relacionados se pretende que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona para utilizarlo para la prevención o para el tratamiento de un tumor relacionado con el colesterol en un paciente, en el que dicho paciente corre el riesgo de desarrollar un tumor relacionado con el colesterol o bien ya muestra un tumor relacionado con el colesterol, en el que

5 dicho tumor relacionado con el colesterol es un tumor benigno o maligno relacionado con tejido de próstata, tejido de colon, tejido de mama o tejido de endometrio, o bien cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama o cáncer de endometrio, y en el que dicho inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona es:

10 la ezetimiba o una mezcla de estereoisómeros de la misma, un isómero diastereoméricamente enriquecido, diastereoméricamente puro, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la misma, o un profármaco de tal compuesto, mezcla o isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla, isómero o profármaco, o un glucurónido de la ezetimiba o

15 el glucurónido fenólico de ezetimiba SCH 60663 o una mezcla de estereoisómeros del mismo, un isómero diastereoméricamente enriquecido, diastereoméricamente puro, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro del mismo, o un profármaco de tal compuesto, mezcla o isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla, isómero o profármaco o

SCH 58053 o SCH 48461, y en el que

la terminología profármaco se refiere a un compuesto derivado que comprende un éster hidrolizable que, al escindirse, libera el correspondiente ácido libre.

20 2. Utilización, en la fabricación de un medicamento para la prevención o para el tratamiento de un tumor relacionado con el colesterol en un paciente, de un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona, en la que el paciente corre el riesgo de desarrollar un tumor relacionado con el colesterol o ya muestra un tumor relacionado con el colesterol, en la que

25 dicho tumor relacionado con el colesterol es un tumor benigno o maligno relacionado con tejido de próstata, tejido de colon, tejido de mama o tejido de endometrio, o bien cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama o cáncer de endometrio, y en la que dicho inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona es:

la ezetimiba o una mezcla de estereoisómeros de la misma, un isómero diastereoméricamente enriquecido, diastereoméricamente puro, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la misma, o un profármaco de tal compuesto, mezcla o isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla, isómero o profármaco, o un glucurónido de ezetimiba o

30 el glucurónido fenólico de ezetimiba SCH 60663 o una mezcla de estereoisómeros del mismo, un isómero diastereoméricamente enriquecido, diastereoméricamente puro, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro del mismo, o un profármaco de tal compuesto, mezcla o isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla, isómero o profármaco o

SCH 58053 o SCH 48461, y en la que

35 la terminología profármaco se refiere a un compuesto derivado que comprende un éster hidrolizable que, al escindirse, libera el correspondiente ácido libre.

3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 2 o inhibidor según la reivindicación 1, en la que, o en el que, el inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona se selecciona entre el grupo que consiste en ezetimiba, SCH 48461 y SCH 58053.

40 4. Utilización o inhibidor de acuerdo con la reivindicación 3, en la que, o en el que, el inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona es la ezetimiba o una mezcla de estereoisómeros de la misma, un isómero diastereoméricamente enriquecido, diastereoméricamente puro, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la misma, o un profármaco de tal compuesto, mezcla o isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla, isómero o profármaco.

45 5. Utilización de acuerdo con la reivindicación 2 o inhibidor según la reivindicación 1, en la que, o en el que, el inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona se selecciona entre el grupo que consiste en la ezetimiba, el glucurónido fenólico de ezetimiba SCH 60663, SCH 48461 y SCH 58053.

50 6. Utilización de acuerdo con la reivindicación 2 o inhibidor según la reivindicación 1, en la que, o en el que, el tumor relacionado con el colesterol se selecciona entre el grupo que consiste en hipertrofia benigna de próstata, tumor benigno de mama, tumor benigno de endometrio y tumor benigno de colon.

7. Utilización de acuerdo con la reivindicación 2 o inhibidor según la reivindicación 1, en la que, o en el que, el tumor relacionado con el colesterol se selecciona entre el grupo que consiste en tumor maligno de próstata, tumor en cáncer de mama, tumor en cáncer de endometrio y tumor en cáncer de colon.

5 8. Utilización o inhibidor de acuerdo con la reivindicación 7 o 6, en la que, o en el que, el inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona es la ezetimiba y/o al menos un análogo farmacológicamente activo de la misma, en la que, o en el que, dicho análogo farmacológicamente activo es la ezetimiba o una mezcla de estereoisómeros de la misma, un isómero diastereoméricamente enriquecido, diastereoméricamente puro, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la misma, o un profármaco de tal compuesto, mezcla o isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla, isómero o profármaco, o SCH 58053 o SCH 48461, y en la que, o en el que,

la terminología profármaco se refiere a un compuesto derivado que comprende un éster hidrolizable que, al escindirse, libera el correspondiente ácido libre.

10 9. Utilización o inhibidor de acuerdo con la reivindicación 8, en la que, o en el que, el inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona es para administrarlo en una cantidad entre 0,1 y 30 mg/kg de masa corporal al día.

15 10. Utilización, en la fabricación de un medicamento para la prevención o para el tratamiento de un tumor relacionado con el colesterol en un paciente, de un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona y al menos otro fármaco contra el cáncer, en la que el paciente corre el riesgo de desarrollar un tumor relacionado con el colesterol o ya muestra un tumor relacionado con el colesterol, en la que dicho tumor relacionado con el colesterol es un tumor benigno o maligno relacionado con tejido de próstata, tejido de colon, tejido de mama o tejido de endometrio, o bien cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama o cáncer de endometrio, y en la que dicho inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona es:

20 la ezetimiba o una mezcla de estereoisómeros de la misma, un isómero diastereoméricamente enriquecido, diastereoméricamente puro, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la misma, o un profármaco de tal compuesto, mezcla o isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, isómero o profármaco, o un glucurónido de ezetimiba o

25 el glucurónido fenólico de ezetimiba SCH 60663, o una mezcla de estereoisómeros del mismo, un isómero diastereoméricamente enriquecido, diastereoméricamente puro, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro del mismo, o un profármaco de tal compuesto, mezcla o isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla, isómero o profármaco, o

SCH 58053 o SCH 48461, y en la que

30 la terminología profármaco se refiere a un compuesto derivado que comprende un éster hidrolizable que, al escindirse, libera el correspondiente ácido libre, y en la que

el otro mencionado fármaco contra el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en un antiandrógeno esteroideo, un antiandrógeno no esteroideo, un estrógeno, el dietilestilbestrol, un estrógeno conjugado, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), un taxano y un análogo de la LHRH.

35 11. Composición para utilizarse para la prevención o para el tratamiento de un tumor relacionado con el colesterol, que comprende un inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona y al menos otro fármaco más contra el cáncer, en la que dicho tumor relacionado con el colesterol es un tumor benigno o maligno relacionado con tejido de próstata, tejido de colon, tejido de mama o tejido de endometrio, o bien cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama o cáncer de endometrio, y en la que dicho inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona es:

40 la ezetimiba o una mezcla de estereoisómeros de la misma, un isómero diastereoméricamente enriquecido, diastereoméricamente puro, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro de la misma, o un profármaco de tal compuesto, mezcla o isómero de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla, isómero o profármaco, o un glucurónido de ezetimiba o

45 el glucurónido fenólico de ezetimiba SCH 60663 o una mezcla de estereoisómeros del mismo, un isómero diastereoméricamente enriquecido, diastereoméricamente puro, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro del mismo, o un profármaco de tal compuesto, mezcla o isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, mezcla, isómero o profármaco o

SCH 58053 o SCH 48461, y en la que

50 la terminología profármaco se refiere a un compuesto derivado que comprende un éster hidrolizable que, al escindirse, libera el correspondiente ácido libre, y en la que

el otro fármaco mencionado contra el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en un antiandrógeno esteroideo, un antiandrógeno no esteroideo, un estrógeno, el dietilestilbestrol, un estrógeno conjugado, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), un taxano y un análogo de la LHRH.

55 12. Utilización de acuerdo con la reivindicación 10 o composición de acuerdo con la reivindicación 11, en las que el inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona es la ezetimiba.

13. Utilización o composición de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en las que el antiandrógeno no

esteroideo se selecciona entre el grupo que consiste en finasterida (PROSCAR®), flutamida (4'-nitro-3'-trifluorometil-isobutylanilida), bicalutamida (CASODEX®) y nilutamida.

14. Utilización o composición de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en las que se selecciona el SERM entre el grupo que consiste en tamoxifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno.

5 15. Utilización o composición de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en las que el taxano se selecciona entre el grupo que consiste en paclitaxel (TAXOL®) y docetaxel (TAXOTERE®).

16. Utilización o composición de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en las que el análogo de la LHRH se selecciona entre el grupo que consiste en goserelina (ZOLADEX®) y leuprorelina (LUPRON®).

10 17. Inhibidor de acuerdo con la reivindicación 1, utilización de acuerdo con la reivindicación 2, utilización de acuerdo con la reivindicación 10 o composición de acuerdo con la reivindicación 11, en el que, o en las que, dicho inhibidor de la absorción del colesterol a base de azetidinona es la ezetimiba o SCH 48461.