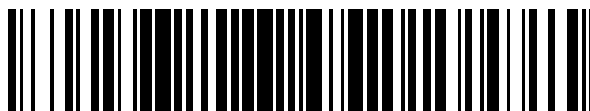


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 839**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/568** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 5/26** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07725141 .1**  
96 Fecha de presentación: **11.05.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2018170**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2009**

54 Título: **Medicación contra el cáncer de mama**

30 Prioridad:  
**12.05.2006 EP 06009894**  
**12.05.2006 US 747124 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.11.2012**

73 Titular/es:  
**MABEL GMBH (100.0%)**  
**HENKESTRASSE 91**  
**91052 ERLANGEN, DE**

72 Inventor/es:  
**TEICHMANN, ALEXANDER TOBIAS**

74 Agente/Representante:  
**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 391 839 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

Medicación contra el cáncer de mama.

La presente invención se refiere a nuevos usos de 4,17β-dihidroxiandrost-4-en-3-ona (en adelante 4-hidroxitestosterona) y sus sales y ésteres, a un procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y al uso de dichos compuestos para la profilaxis y el tratamiento de ciertas enfermedades de mamíferos, en particular cánceres.

Después del cáncer colorrectal, el cáncer de mama es la enfermedad cancerosa más frecuente en el mundo occidental a pesar del hecho de que afecta casi exclusivamente a las mujeres. En Alemania, el cáncer de mama asciende aproximadamente al 20% de todos los tipos de cáncer que se diagnostican en mujeres. En la mayoría de los casos, la terapia consiste en la extirpación quirúrgica del tumor (lumpectomía) o la extirpación completa de la mama afectada si el tamaño del tumor impide la terapia de conservación de la mama. En ambos casos la operación va seguida por una terapia de medicación. Una complicación particular de los carcinomas de mama es el alto potencial de extensión metastásica en otros órganos, particularmente hígado, cerebro, huesos y piel. Por lo tanto la operación va seguida por terapia de medicación (terapia adyuvante). Esta terapia también apunta a impedir la recurrencia de la enfermedad.

Si los tumores extirpados exhiben receptores de estrógeno, se usan antiestrógenos (Tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas). La falta de receptores de estrógeno conduce a una terapia de medicación postoperatoria que usa fármacos citostáticos.

El Tamoxifeno se une al receptor de estrógeno (RE) y bloquea el efecto estimulante del crecimiento de los estrógenos. Los inhibidores de la aromatasas bloquean la etapa final en la producción de estrógenos desde precursores androgénicos (esteroides c-19). Unos y otros se unen irreversiblemente al sitio activo de la enzima (inactivadores de la aromatasas, esto es inhibidores de la aromatasas esteroideas: 4-hidroxiandrostenediona (Formestano = Lentaron®), o Exemestano (Aromasin®) o inhiben competitivamente la parte de citocromo p450 de la enzima (Inhibidores de la aromatasas no esteroideas: Anastrozol (Arimidex®) y Letrozol (Femara®)).

Si el cáncer de mama exhibe sobreexpresión del gen Her2neu, se administran por vía intravenosa anticuerpos contra esta proteína de la superficie celular tal como por ejemplo Trastuzumab (Herceptin®).

Los datos básicos y clínicos indican que los metabolitos aromatizados de andrógenos, esto es los estrógenos, son las hormonas implicadas en los cambios celulares patógenos asociados con el crecimiento de algunos cánceres que dependen de hormonas, tales como carcinomas de mama, endometriales y ováricos. Recientemente se ha aceptado la aromatasas como una enzima que es capaz de sintetizar estradiol directamente en tumores.

Se forman finalmente estrógenos endógenos a partir de androstenediona o testosterona indistintamente como precursores inmediatos. Se ha visto que la producción local de estrógenos en el tejido de la mama, especialmente en las propias células del tumor, es de gran importancia para la terapia de la enfermedad. En este contexto, se había considerado que la aromatización del anillo esteroideo A realizada por la enzima aromatasas, y su inhibición desempeñaban un papel principal en las aproximaciones contra el cáncer de mama.

Con anterioridad a la presente invención, las aproximaciones terapéuticas convencionales para combatir el cáncer de mama en las mujeres - además de otros conceptos basados en antagonistas de receptor de estrógeno o anticuerpos terapéuticos - se enfocaron por tanto sobre la propia acción inhibidora de la aromatasas. Por consiguiente, se han descrito sustancias esteroideas de las que se ha informado que están provistas de acción inhibidora de la aromatasas, por ejemplo Δ<sup>1</sup>-testololactona [Pat. EE.UU. 2.744.120], 4-hidroxi-androst-4-en-3,17-diona y ésteres de la misma [véase, por ejemplo, Pat. EE.UU. 4.235.893], 10-(1,2-propadienil)-estr-4-en-3,17-diona [Pat. EE.UU. 4.289.762], 10-(2-propinil)-estr-4-en-3,17-diona [J. Amer. Chem. Soc., 103, 3221(1981) y Pat. EE.UU. 4.322.416], derivados de 19-tioandrosteno (Solicitud Pat. Europea 100566), androsta-4,6-dien-3,17-diona, androsta-1,4,6-trien-3,17-diona [Solicitud Pat. G.B. 2.100.601A] y androsta-1,4-dien-3,17-diona [Cancer Res. (Suppl.) 42, 3327(1982)].

Sin embargo, estudios clínicos realizados con antagonistas de receptor de estrógeno (RE) e inhibidores de la aromatasas mostraron que estos compuestos no eran capaces de ejercer un efecto inhibitor significativo y suficiente sobre la proliferación y/o el crecimiento del tumor. Por ejemplo, la terapia basada en Tamoxifeno® presenta inconvenientes tales como taquifilaxia (fallo de la terapia) y el hecho de que sus efectos en algunas células sean similares a los del estrógeno (por ejemplo, riesgo de trombosis y cáncer endometrial) es la razón por la que no se puede administrar Tamoxifeno® durante un período más largo de 3 a 5 años. Fármacos más nuevos tales como los inhibidores de la aromatasas en principio solo se pueden usar en mujeres postmenopáusicas y, adicionalmente, solo son eficaces en tumores RE-positivos. Los tumores de receptor de estrógeno negativos tienen peor pronóstico y solo se pueden tratar de modo postoperatorio mediante fármacos citostáticos y en algunos casos mediante anticuerpos del antígeno Her2neu administrados por vía intravenosa. Se ha comprobado que es ineficaz el tratamiento "hormonal" con moduladores selectivos de receptor de estrógeno (MSRE) tales como tamoxifeno o raloxifeno o inhibidores de aromatasas. El tratamiento "hormonal" es para toda la vida y habitualmente se tolera bien. Hasta ahora

no hay tratamiento "hormonal" para cánceres de mama RE-negativos.

Se pudo poner de manifiesto (J. Szelei y col., "Androgen-Induced Inhibition of Proliferation in Human Breast Cancer MCF7 Cells Transfected with Androgen Receptor", *Endocrinol*, 138, nº 4, 1406-1412, 1997) que células transfectadas estables que expresan RA adquieren la capacidad de responder al andrógeno provocando el final de la proliferación celular. Un informe más reciente (J. Ortmann y col., "Testosterone and 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone inhibit in vitro growth of human breast cancer cell lines", *Gynecol. Endocrinol.* 2002; 16:113-120) muestra que testosterona y 5 $\alpha$ -dihydrotestosterona (DHT) pueden inhibir la proliferación celular en ciertas líneas celulares. La propia testosterona tiene efecto similar. Sin embargo, su utilidad clínica está obstaculizada por el hecho de que experimenta metabolización rápida bien a estradiol o bien a dihydrotestosterona (DHT). La formación local de estradiol a partir de testosterona dentro del cáncer de mama por la actividad de la aromatasa local fomenta el crecimiento del cáncer.

Por otra parte, se ha considerado el propio RA como un modulador de los procesos implicados en la diferenciación, la homeostasis, y el desarrollo de caracteres masculinos secundarios. Así pues, los esquemas de tratamiento dirigidos por RA se han enfocado sobre las enfermedades relacionadas con los andrógenos en los hombres, que incluyen hipogonadismo, infertilidad masculina, cáncer de próstata, retraso de la pubertad, hirsutismo, enfermedades por deficiencia de andrógenos, sustitución de andrógenos en el envejecimiento de los hombres, y alopecia de patrón masculino. En este contexto, una descripción del documento US 2.762.818A no va más allá de usar 4-hidroxitestosterona y sus ésteres, sobre la base de sus propiedades androgénicas y anabólicas, para tratar el propio estado de deficiencia de andrógeno. Sin embargo, no había un propósito ni un descubrimiento que pudiera sugerir actividad sobre las células de cáncer de mama ni sobre efectos de los que se pudiera haber deducido alguna eficacia contra las afecciones de la enfermedad según la presente invención. Adicionalmente, el documento US2003/0229063A combate las relaciones bajas de andrógeno a estrógeno en hombres (que conducen a trastornos endocrinos) y solamente para esta finalidad intenta hacer uso de 4-hidroxitestosterona sobre la base del solo efecto inhibidor de la aromatasa que se declara.

En el documento WO 2005/062760 se consideran los posibles papeles del receptor de andrógeno (RA) en la carcinogénesis de próstata y en el cáncer de mama, y se presentan procedimientos para diagnóstico de cáncer de mama analizando la presencia de RA. Sin embargo, en términos de conceptos terapéuticos, el documento WO 2005/062760 se limita a controlar el propio RA, no la actividad intermediada por andrógeno, en el contexto del desarrollo de la glándula mamaria inhibiendo la actividad de RA.

Para ciertas indicaciones, la presente invención proporciona ahora otras aproximaciones terapéuticas exitosas que implican compuestos específicos receptores de andrógeno (RA) que ejercen efectos similares a los de testosterona (en particular efectos anabólicos) en células y tejidos RA-positivos y no son metabolizados por aromatasa.

La presente invención proporciona un compuesto o una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto como principio activo, según se define en las reivindicaciones 1 o 2. En las subreivindicaciones se definen realizaciones preferidas.

Según la presente invención, se ha encontrado que si se cumple una correlación entre compuestos esteroideos que tienen afinidad específica por el receptor de andrógeno (RA) y cierto estado de receptor de células diana, se puede conseguir una sorprendente eficacia para tratamientos terapéuticos pensados específicamente. De modo similar, se proporciona una profilaxis útil para las correspondientes afecciones de la enfermedad.

Así pues, en una realización, la presente invención implica el uso del compuesto esteroideo anteriormente mencionado, que se une específicamente al receptor de andrógeno (RA) y preferiblemente tiene una alta afinidad para RA pero que no es metabolizado por aromatasa o 5-alfa reductasa, para tratar a un paciente en terapia o para profilaxis de cáncer de mama, en el que el paciente tiene células diana o tejido diana RA positivos.

En la realización anteriormente mencionada, el paciente puede tener células diana o tejido diana receptor de estrógeno (RE) positivo o receptor de estrógeno (RE) negativo.

Según otra realización de la presente invención, el mismo compuesto que se une específicamente y que preferiblemente tiene alta afinidad para el receptor de andrógeno (RA) se usa en la terapia o la profilaxis de la misma enfermedad, en la que el paciente tiene sin embargo células diana o tejido diana RE negativo.

El concepto de la presente invención se puede combinar para proporcionar perspectivas terapéuticas aun mejores, esto es en casos en los que el paciente tiene células diana o tejido diana RA positivo y RE negativo.

Si no se sabe, a partir de otra información o datos, el estado de receptores de las células diana o tejidos diana con respecto a RA y/o RE, se puede determinar y, si se desea, se puede cuantificar mediante procedimientos normalizados conocidos por una persona experta en la técnica, que incluyen inmunoanálisis que implica anticuerpos específicos para RA y/o RE, análisis de hibridación de ADN y/o ARN o pruebas de amplificación PCR que implican sondas de ácido nucleico específicas para RA y/o RE.

Los compuestos según la invención se han de usar en cantidades terapéutica y/o profilácticamente eficaces contra las afecciones de la enfermedad indicadas. "Uso" según la presente invención puede incluir método de tratamiento o profilaxis de los compuestos especificados, o de una composición farmacéutica que los contiene como principio activo junto con un vehículo y/o diluyente adecuado, para las indicaciones descritas, e incluye el uso en la preparación de dicha composición farmacéutica.

Sobre la base del concepto descrito de la invención, también se proporcionan esquemas preferidos de tratamiento o profilaxis que implican el uso de los compuestos de la invención, dado que los esquemas de tratamiento del cáncer de mama o enfermedades relacionadas de la técnica anterior presuponían la presencia de células diana RE positivas. Aun cuando esto se puede asumir para una mayoría de células de cáncer de mama, en general hay riesgo de que haya presentes células RE negativas que no son susceptibles de un tratamiento eficaz. Además, hay un riesgo general de formación de metástasis derivada de cánceres primarios especialmente en los casos en que las células cancerosas RE negativas no se tratan con éxito durante la fase de tratamiento. Puesto que se ha demostrado que los compuestos de la presente invención son activos contra las células y tejidos cancerosos RE negativos, se abren nuevas modalidades de tratamiento, que se pueden usar con mayor seguridad. Así pues, en ciertas realizaciones de la presente invención los compuestos que se describen en este documento se proporcionan para uso médico, en particular:

(i) Aplicación en forma de administración tópica, especialmente en el sitio del cuerpo afectado por la enfermedad que se ha de tratar o que ha de ser de interés desde el punto de vista profiláctico. Este modo de administración permite beneficiarse de la acción directa por la vía de RA en las células y tejidos diana, contraria al efecto por la vía de la disminución de la secreción de gonadotropina (las gonadotropinas pueden promover incluso el crecimiento del cáncer potenciando la producción local de estrógeno también en el tumor).

(ii) Tratamiento o profilaxis de mujeres postmenstruales (que son particularmente propensas a recurrencia de cáncer de mama). Otra vez aquí, los compuestos de la presente invención pueden ejercer localmente los efectos deseados.

(iii) Uso para indicaciones terapéuticas o profilácticas, solos o en combinación, de:

- carcinoma de mama ductal, medular y lobular (en particular cáncer de la mama contralateral, y/o en combinación con la administración tópica anteriormente mencionada);
- tratamiento de cáncer de mama adyuvante y en particular neoadyuvante;
- contracción de tejido de cáncer de mama;
- profilaxis contra la recurrencia o para que remita el cáncer de mama;
- metástasis de piel derivada del cáncer de mama (en particular en combinación con la administración tópica anteriormente mencionada).

El tratamiento o profilaxis de estas indicaciones específicas se benefician del modo particular de actividad de los compuestos que se describen en este documento.

Algunos pormenores de los compuestos que se van a usar según esta invención se describirán con más detalle.

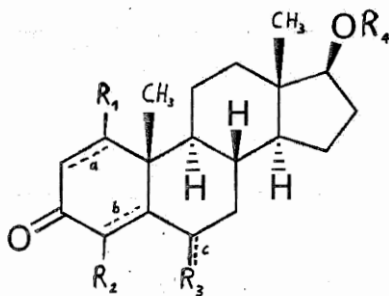
Se requiere que los compuestos esteroideos no sean metabolizados por aromatasas ni 5-alfa-reductasa. Los compuestos que satisfacen estos requisitos son compuestos esteroideos no aromatizables que se unen específicamente a RA. Aunque no se desea quedar comprometidos con ninguna teoría, si el compuesto fuera aromatizable por aromatasas se le podrían atribuir diversas circunstancias perjudiciales para el concepto de la presente invención. En primer lugar, los mecanismos celulares que se invocan por la presencia de un sustrato de este tipo podrían conducir a una regulación al alza de la expresión potenciada de la enzima aromatasas y así a un nivel mayor de aromatasas en el sitio crítico del tejido diana. En segundo lugar, la aromatización del compuesto que se une a los receptores de esteroide en el cáncer podría conducir a un compuesto que exhibe actividades que fomentan el crecimiento de tipo estrógeno. En tercer lugar, el compuesto resultante podría disminuir las actividades deseadas por la vía de RA.

Además, se requiere que los compuestos se unan específicamente a RA. El compuesto que se usa según la presente invención preferiblemente tiene una alta afinidad de unión al receptor de andrógeno (RA), esto es, tiene afinidad específica a RA en el intervalo de  $IC_{50} \leq 500$  nM, preferiblemente  $IC_{50} \leq 100$  nM y más preferiblemente  $IC_{50} \leq 50$  nM, donde  $IC_{50}$  se define como la concentración del compuesto que se requiere para reducir en un 50% la unión específica del compuesto de referencia, 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT). Los valores de  $IC_{50}$  se pueden determinar mediante métodos conocidos usando DHT marcado radiactivamente como compuesto de referencia, por ejemplo mediante un método normalizado de adsorción en carbón revestido con dextrano según se describe por Raynaud y col., J. Steroid Biochem. 6, 615-622 (1975), usando concentraciones de referencia de 1 nM de [<sup>3</sup>H]-DHT radiomarcada, o mediante métodos similares de determinación de  $IC_{50}$  descritos en la bibliografía. Dado que la

concentración de RA en la célula diana es muy baja, típicamente en el intervalo nanomolar aproximadamente, las diferencias en las constantes de unión para el orden de magnitud que se contempla en la presente invención son significativas.

- 5 En consideración a ambos requisitos, los compuestos comparten por lo tanto una estructura común C-19 de esteroide, preferiblemente una estructura de androst-4-en-17-ol-3-ona, en la que la estructura del compuesto se puede definir adicionalmente mediante un enlace doble 1-eno y/o un sustituyente unido al grupo 17-ol (hidroxilo).

Específicamente, el compuesto se selecciona entre compuestos que tienen la siguiente fórmula:



en la que

- 10 a, b y c representan respectivamente, e independientemente entre ellos, un enlace sencillo o un enlace doble;

R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>;

R<sub>2</sub> es OR<sub>5</sub>, en la que R<sub>5</sub> es hidrogeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> ramificado o de cadena lineal;

R<sub>3</sub> es, en el caso de que c sea un enlace sencillo, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o en el caso de que c sea un enlace doble, CHR<sub>5</sub>, en la que R<sub>5</sub> es igual que se ha definido antes;

- 15 R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, fenilo no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupo acilo COR<sub>6</sub> (siendo R<sub>6</sub> hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> ramificado o de cadena lineal; fenilo o benzoílo respectivamente no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), o cualquier grupo que conduzca a hidroxilo tras metabolización biológica o desprotección química;

y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

- 20 En términos de la preferible coherencia de que con seguridad no sean aromatizados, mientras que se asegura la fuerte afinidad con RA, los compuestos se seleccionan preferiblemente de modo que b sea un enlace doble, R<sub>2</sub> sea hidroxilo y/o R<sub>3</sub> sea un grupo metileno, y R<sub>4</sub> sea hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupo acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Particularmente preferidos son 4,17β-dihidroxiandrost-4-en-3-ona (4-hidroxitestosterona) (en la que a es enlace sencillo, b es enlace doble, R<sub>2</sub> es OH y R<sub>4</sub> es hidrógeno) y los correspondientes ésteres (tales como aquellos en los que R<sub>4</sub> representa grupo acilo COR<sub>6</sub> como se ha definido) y sales.
- 25

Los compuestos de la presente invención también incluyen aquellos que son metabolizados a los compuestos anteriormente definidos. Por ejemplo se incluyen estructuras de androst-3,17-diona (que tienen enlaces 4-eno o 1,4-dieno y opcionalmente grupo 6-metileno) como grupos progenitores que tras metabolización en el cuerpo son metabolizados a las correspondientes estructuras de androst-17-ol-3-ona.

- 30 Más aun, se prefiere que los compuestos que se usen tengan predominantemente actividades anabólicas sobre las células diana, en lugar de los meros efectos androgénicos. Los compuestos que presentan también efectos apoptóticos sobre las células diana son adicionalmente preferibles.

Se ha pensado que dichas propiedades pueden contribuir adicionalmente a la eficacia profiláctica y/o terapéutica contra al cáncer de mama.

- 35 Aunque el documento EP0307135A puede que describa parcialmente algunos compuestos que pueden caer bajo la fórmula anteriormente mencionada, su concepto terapéutico trata de inhibición de aromataasa sola o, si se refiere a una posible actividad androgénica, de un efecto inhibitor sobre la biosíntesis de estrógeno a través de un descenso en la secreción de gonadotropina (esto es, efectos sistémicos, que necesitan acciones por la vía de glándulas generadoras, ovarios, efectos asociados con LH y similares). Sin embargo, los conceptos de la presente invención difieren, y por ello los compuestos se seleccionan mediante criterios de selección claramente diferentes en términos de los efectos que ejercen directamente en el sitio de interés por consideraciones que se dirigen, solos o en
- 40

combinación, al estado de receptor de las células o tejidos diana; modo de administración, grupo de paciente; y cierta enfermedad o afecciones profilácticas indicadas.

5 Los compuestos de la presente invención exhiben afinidad de unión receptor-andrógeno (RA). En la mayoría de las células, excepto en las células del cáncer de mama son capaces de inducir un efecto anabólico, siempre y cuando exhiban RA. En las células del cáncer de mama inducen apoptosis.

10 Estos compuestos no son sustratos para aromatasa ni productos metabólicos de ella y de este modo no comparten los efectos negativos de las sustancias que son metabolizadas por aromatasa. Aun más, los compuestos de la presente invención no son sustratos para 5 $\alpha$ -reductasa. Como estas sustancias no pueden ser metabolizadas tan fácilmente como lo es, por ejemplo, la testosterona, su efecto inhibitor sobre la célula del tumor se facilita mucho y adicionalmente ejercen un efecto apoptótico sobre la propia célula del tumor. Por lo tanto, estas sustancias son presumiblemente más eficaces en el tratamiento de las células de cáncer de mama que la línea de las sustancias que se usan actualmente para tratar ambos tipos de cáncer de mama. Otro efecto beneficioso de este concepto profiláctico o terapéutico es que incluso en tumores de receptor de estrógeno negativo (RE-negativo) hay una probabilidad alta de que las células sean RA-positivas y por tanto incluso estos tumores actualmente tratados solamente con fármacos citostáticos se puedan combatir farmacológicamente mediante 4-hidroxitestosterona, aumentando con ello significativamente el intervalo de la terapia hormonal del cáncer de mama.

15 Dado que los compuestos de la presente invención son compuestos específicos de RA, pero no son metabolizados por aromatasa, pueden ejercer enteramente sus acciones y efectos asociados con usos terapéuticos o profilácticos definidos específicamente vía RA. Esto hace al concepto de los compuestos actualmente seleccionados distinto respecto a la técnica anterior.

20 En experimentos llevados a cabo con los compuestos de la presente invención se pudo mostrar que estas sustancias tenían excelentes capacidades de penetración en la piel de modo que se pudo conseguir una inhibición suficiente del tumor mediante administración tópica simple, por ejemplo de una pomada, loción o crema, etc., que comprende una cantidad eficaz terapéutica o profilácticamente de un compuesto según la presente invención en un área de un paciente que necesita el tratamiento. Después de la administración tópica, el compuesto penetra a través de la piel y se concentra en el tejido graso.

25 Para uso en el tratamiento del cáncer de mama, el medicamento se puede aplicar localmente a la piel, de modo que el preferiblemente compuesto activo fuertemente lipófilo se absorbe transdérmicamente y de este modo se lleva localmente al sitio de acción deseado. El compuesto activo se concentra en el tejido graso periductal. En un tratamiento a largo plazo, la materia grasa de la mama tratada se reduce notablemente. Esta reducción hace que disminuya la cantidad de células que forman estrógeno que tienen la competencia de formar estrógeno. La lipofilia e hidrofobia del compuesto activo tienen el resultado de que el compuesto activo exclusivamente se concentra localmente en el tejido graso y de este modo no puede presentar ninguna acción sistémica significativa.

30 Según una realización preferida de la presente invención, se desea aplicar tópicamente el medicamento de manera inmediata sobre o en la vecindad del sitio de actuación deseado. Según la invención, el resultado que se consigue es un nivel local adecuado de compuesto activo en el tejido con riesgo (en la profilaxis) o en el tejido enfermo (en la terapia) sin que tenga lugar una absorción apreciable del compuesto activo en la circulación sanguínea. Así, el beneficio de esta realización no solo reside en la aplicación tópica en sí, sino en la aplicación tópica local de tal manera que el compuesto activo se concentra inmediatamente en el tejido con riesgo y/o el tejido enfermo, y no indirectamente por vía de la circulación sanguínea.

35 Debido a la enfermedad diana primaria que se ha de tratar como se describe anteriormente, esto es para cáncer de mama, se lleva a cabo tratamiento tópico local o aplicación profiláctica local predominantemente con pacientes femeninas y particularmente sobre la piel de la mama de pacientes femeninas, aunque el mismo principio terapéutico aplica también al cáncer de mama masculino.

40 Si también se han de tratar carcinomas que producen metástasis y/o se ha de llevar a cabo profilaxis contra aquellos, el medicamento según la invención se puede aplicar tópicamente en el sitio de acción deseado en una cantidad tal que tenga lugar una absorción apreciable en la circulación sanguínea, y así se acumula un nivel de suero que transporta también el compuesto activo a la metástasis. Además, en este uso, también tiene lugar primariamente absorción local sobre o en la vecindad del sitio de acción deseado, notablemente donde existen carcinomas que producen metástasis.

45 Una ventaja importante de la invención es la posibilidad de usar también el medicamento para profilaxis de cáncer de mama. Una posibilidad de empleo particularmente ventajosa es la denominada profilaxis secundaria. En pacientes femeninos o masculinos en los que se ha diagnosticado y se ha tratado un cáncer de mama, hay cierto riesgo de recurrencia en el mismo sitio y asimismo un riesgo alto de un carcinoma adicional en la mama contralateral. En ambos casos no es predecible la generación del segundo cáncer con RE. Entonces, la mama operada y la contralateral se pueden tratar profilácticamente con el medicamento según la invención.

También se prevendrá la aparición de un cáncer RE negativo (particularmente común en pacientes que sufren

predisposición familiar al cáncer de mama).

5 En el caso de las mujeres consideradas de alto riesgo, se puede realizar profilaxis primaria. Los criterios de selección que se pueden usar para dicho grupo de alto riesgo son, por ejemplo, los hechos de que al menos un familiar femenino o masculino en primer grado por parte de la madre sufra o haya sufrido cáncer de mama sobre un lado antes de los 45 años de edad o bilateralmente, o que por parte de la madre al menos un familiar femenino o masculino en primer grado y un familiar femenino o masculino adicional sufran o hayan sufrido cáncer de mama.

En la mayoría de estos casos la causa subyacente de la enfermedad es un defecto genético en uno o en los dos "genes de cáncer de mama" conocidos BRCA1 y BRCA2.

10 Dado que la aplicación local según una realización preferida de la invención evita virtualmente por completo efectos laterales sistémicos posibles del compuesto activo teniendo en cuenta su hidrofobia y alto perfil de seguridad, se puede hacer la indicación de profilaxis primaria de modo relativamente generoso aun en presencia de tejido que tenga un riesgo relativamente bajo o medio. La profilaxis se puede comenzar mucho tiempo antes de que se puedan producir los signos y síntomas de cáncer de mama.

15 En la administración tópica preferida el compuesto o la composición según la invención se aplica preferiblemente durante un período de tiempo relativamente largo (si es necesario toda la vida) y la aplicación se lleva a cabo, por ejemplo, una o dos veces al día. Dado que las sustancias activas de la invención, que se desean aplicar tópicamente (localmente), se proporcionan preferiblemente en forma soluble en lípidos, pueden penetrar fácilmente en el tejido graso y ejercer localmente su efecto profiláctico y/o terapéutico.

20 Dado que los compuestos activos que se administran tópicamente según la invención permanecen localizados en el tejido graso de la mama y presentan allí su acción deseada teniendo en cuenta su solubilidad en lípidos, se elimina cualquier efecto lateral posible inducido por la aplicación sistémica. Esta reducción o exclusión de efectos laterales permite ampliar significativamente el uso profiláctico. El medicamento según la invención se puede aplicar por los propios pacientes y no son necesarias visitas frecuentes al médico para esta finalidad.

25 Las ventajas anteriormente descritas contribuyen adicionalmente a la adecuación particular de los compuestos de la presente invención para tratar el carcinoma de mama en general, y tratarlo más ventajosamente mediante administración tópica; el cáncer de mama contralateral; tratamiento adyuvante y en particular neoadyuvante del cáncer de mama; profilaxis contra la recurrencia o para que remita el cáncer de mama; la metástasis de piel derivada del cáncer de mama; y las afecciones similares.

30 En particular para administración tópica, un medicamento formulado según la invención preferiblemente también contiene formestano.

35 Los derivados de formestano tales como, por ejemplo, formestano acetilado (por ejemplo 4-O-acetilandroster-4-en-3,17-diona) son utilizables preferiblemente de la misma manera. La acetilación del formestano aumenta significativamente su hidrofilia y por tanto su penetración en la piel. Dado que el grupo acetilo se hidroliza en las condiciones que prevalecen en la región subcutánea después de pasar a través de la piel, se forma otra vez in situ el compuesto activo práctico de formestano. Cuando se usa un formestano acetilado de este tipo, se aplica por tanto un precursor del compuesto activo práctico que penetra mejor a través de la piel y se ha admitido que se forma el compuesto activo práctico in situ subcutáneamente a partir de este precursor.

40 Como regla para la administración tópica, los compuestos activos que se usan según la invención son solubles en lípidos y muy adecuados para administración tópica. Como ya se ha descrito anteriormente, la concentración en el tejido graso de la mama evita efectos laterales sistémicos. Para mejorar la penetración en la piel, se pueden añadir al medicamento según la invención sustancias conocidas en la técnica anterior que fomentan esto, por ejemplo hialuronidasas, dimetilsorbitol o DMSO (sulfóxido de dimetilo).

45 En particular, la administración tópica está indicada principalmente para prevención primaria (profilaxis), prevención secundaria (profilaxis) después de terapia de conservación de la mama, acompañada por cualquier forma de terapia de fármaco adyuvante, después de la operación de "carcinoma ductal in situ" (DCIS, que habitualmente no va seguida por terapia adyuvante alguna) y profilaxis de cáncer de la mama contralateral.

50 La prevención primaria se refiere al tratamiento profiláctico de individuos sanos que tienen cierto riesgo de desarrollar cáncer. Dado que los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención no son sustrato de aromatasa y así no se pueden metabolizar a estrógenos, y no son virilizantes, se pueden usar también en la prevención primaria de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. En prevención secundaria, los compuestos y composiciones se pueden usar solos o en combinación, por ejemplo, con Tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa, herceptina y/o fármacos citostáticos, en los que cualquiera de las combinaciones de este tipo podría agrandar el espectro de los tipos de células tratables.

55 Así pues, la presente invención también proporciona beneficiosamente una medicación en combinación que comprende, en formas de administración comunes o separadas para uso médico simultáneo o sucesivo, un

compuesto de la presente invención y un sustrato que se selecciona entre el grupo que consiste en agonistas de receptor de estrógeno, inhibidores de aromataasa diferentes de los compuestos de la invención que se describen en este documento, citostáticos y anticuerpos contra Her2neu.

5 El concepto de "medicación en combinación" según la presente invención incluye que el compuesto según la invención por una parte y la otra sustancia anteriormente mencionada por otra parte están comprendidos en una formulación o forma de administración común, o en formulaciones o formas de administración separadas. Correspondientemente, la medicación o preparación farmacéutica según la invención se puede llevar a la práctica mediante una formulación en forma de una composición unitaria, o de manera alternativa como productos de "kit de componentes" que comparten la finalidad común de usarse separadamente, simultáneamente, o secuencialmente.

10 La presente invención se basa en los descubrimientos de que 4,17 $\beta$ -dihidroxiandrost-4-en-3-ona (en adelante 4-hidroxitestosterona), y compuestos similares a la misma, desde el punto de vista de las características estructurales y funcionales comunes como se han definido anteriormente, se pueden usar con éxito como sustancia farmacéuticamente activa. En particular, se pudo poner de manifiesto que las composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo y/o diluyente adecuado y, como principio activo, 4-hidroxitestosterona, se pueden usar en la  
15 profilaxis y/o tratamiento de cáncer de mama (en particular carcinoma de mama ductal, medular y lobular).

Por tanto, la presente invención proporciona de la misma manera el uso de 4,17 $\beta$ -dihidroxiandrost-4-en-3-ona (4-hidroxitestosterona) y compuestos similares según se han definido anteriormente en la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis (clínica) y/o el tratamiento de los anteriores cánceres de mama dependientes de hormonas o regulados por receptor de hormona en mamíferos.

20 En general los compuestos y preparaciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar tópicamente, oralmente, rectalmente, parenteralmente (por ejemplo intramuscularmente o por inyección intravenosa o infusión), y/o en forma de una preparación depot.

Un compuesto particularmente preferido de la presente invención, 4-hidroxitestosterona, se describe, por ejemplo, en el documento US 2.762.818 A y está disponible comercialmente (por ejemplo de Bulk Nutrition, Graham, NC, EE.UU. - véase [bulknutrition.com](http://bulknutrition.com) para información adicional; WINKOS GmbH D-79189 Bad Krozingen, DE). Los derivados, en particular las sales y ésteres de la 4,17 $\beta$ -dihidroxiandrost-4-en-3-ona preferida incluyen grupos éster adecuados, tales como grupos acilo de cadena lineal, cadena ramificada, cíclicos o aromáticos como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoílo, hexanoílo, heptanoílo y benzoílo, pero no se limitan a ellos. Los ésteres se pueden formar con el grupo hidroxilo 4 y/o 17, preferiblemente con el grupo hidroxilo 17. Sus sales y ésteres también se pueden preparar por métodos conocidos (véase por ejemplo US 2.762.818 A).  
25

Los compuestos y preparaciones farmacéuticas de la invención son esteroides anabólicos y ejercen sus efectos similares a testosterona tras unirse a receptores de andrógeno desplegados en las células y tejidos que son RA positivos.  
30

En vista de su alto índice terapéutico, los compuestos de la invención se pueden usar con seguridad en medicina. Por ejemplo, se encontró que la toxicidad aguda aproximada (LD<sub>50</sub>) de los compuestos de la invención en ratones, determinada mediante administración sencilla de dosis crecientes, y medida al séptimo día después del tratamiento, era despreciable.  
35

Los compuestos y preparaciones o composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en diversas de formas farmacéuticas, por ejemplo tópicamente, en forma de una pomada, una crema, una loción, un gel, un pulverizador, o un parche transdérmico, comprendiendo también formas farmacéuticas depot (incluyendo gránulos), oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de azúcar o película, disoluciones o suspensiones líquidas: rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, por ejemplo por vía intramuscular o por inyección intravenosa o infusión. Según una realización preferida, los compuestos de la invención se diseñan para administración tópica.  
40

La dosificación depende de la edad, peso, condiciones del paciente y la ruta de administración; por ejemplo la dosificación adoptada para administración oral a seres humanos adultos puede oscilar desde aproximadamente 10 a aproximadamente 150-1000 mg por dosis, de 1 a 5 veces diarias.  
45

La invención incluye preparaciones o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto para uso de la invención en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable (que puede ser un vehículo o diluyente).

50 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos para uso de la invención se preparan habitualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada.

Para administración tópica, el medicamento se formula preferiblemente como una pomada, crema, gel, emulsión o loción. También es razonable la formulación como un polvo o aceite. Las bases de formulación son familiares para una persona experta en la técnica de la industria cosmética o farmacéutica y no necesitan ser explicadas aquí con mayor detalle. Por ejemplo, se pueden usar aceites y grasas vegetales tales como aceite de almendra, aceite de  
55



cacahuete, aceite de oliva, aceite de hueso de melocotón, aceite de ricino, extractos de plantas, aceites esenciales; además ceras vegetales y aceites, grasas o ceras sintéticos y animales; lecitina, alcoholes de lanolina, caroteno, fragancias, alcoholes mono- o poli-hidroxílicos, urea, conservantes y colorantes, etc. Se prefiere la formulación como emulsión de aceite en agua o de agua en aceite.

- 5 El contenido en compuesto activo de un medicamento adecuado puede estar entre 0,0001 y 20% en peso, preferiblemente 0,6% hasta 10% en peso, aún más preferiblemente 1 a 5% en peso, del compuesto según la invención. Un intervalo acostumbrado es 0,6 a 5% en peso.

10 Si se agregan sustancias para fomentar la penetración en la piel, su contenido, cuando se usan hialuronidasas, puede estar, por ejemplo, entre 0,01 y 1% en peso, preferiblemente 0,05 y 0,2% en peso, cuando se usa dimetilsorbitol o DMSO entre 1 y 25% en peso, preferiblemente 5 y 10% en peso.

15 Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o polivinil-pirrolidona; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos, o almidón glicolato de sodio; mezclas efervescentes; colorantes, edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas que se usan en formulaciones farmacéuticas. Dichas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar de manera conocida, por ejemplo, por medio de mezcla, granulación, formación de comprimidos, revestimiento con azúcar, o procesos de revestimiento con películas. Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones.

20 Los jarabes pueden contener como vehículo, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como vehículos, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico.

25 Las suspensiones o disoluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaína.

Las disoluciones para inyecciones intravenosas o infusiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de disoluciones salinas estériles, acuosas, isotónicas.

30 Los supositorios pueden contener junto con el componente activo un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso y polioxietilén-sorbitán o lecitina.

35 En casos en los que el tumor diana es receptor de estrógeno (RE) positivo, los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con antagonistas de receptor de estrógeno conocidos (tales como Tamoxifeno®) y/o inhibidores de la aromatasa conocidos y/o citostáticos conocidos. Así, una composición farmacéutica de la invención puede comprender también una cantidad eficaz de un (unos) compuesto(s) conocido(s) que ejerce(n) actividad antagonista de receptor de estrógeno y/o inhibidora de la aromatasa y/o actividad citostática. Según una realización preferida, se proporciona una combinación de 4-hidroxitestosterona y un citostático adecuado o combinación de citostáticos, en particular, en forma de una preparación que se puede administrar tópicamente (por ejemplo, crema).

40 Ejemplos de inhibidores de la aromatasa adecuados son los que se describen, por ejemplo, en el documento US 2004/0018991 A1 e incluyen inhibidores de la aromatasa esteroideos tales como formestano y lentaron, exemestano, MDL 18962, derivados de androstendiona 7-alfa-sustituídos, ATD, andrógenos sustituidos con 10-oxirano y 10-tiirano, atamestano, etc., e inhibidores de la aromatasa no esteroideos tales como vorazol, arimidex, letrozol, fadrozol, y rogletimida. Con respecto a las denominaciones de estas sustancias, así como a su disponibilidad, véase por ejemplo "Red list", Editio Cantor, Aulendorf (DE, 1999).

45 Ejemplos de citostáticos adecuados y combinaciones de citostáticos incluyen, por ejemplo, AC±T-Adriamicina (nombre químico: doxorubicina) con ciclofosfamida (nombre de marca: Citoxano), con o sin Taxol (nombre químico: paclitaxel) o Taxotere (nombre químico: docetaxol); CMF-ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracilo ("5-FU" o 5-fluoruracilo); CAF-ciclofosfamida, Adriamicina y fluoruracilo ("5-FU" o 5-fluoruracilo); CEF-ciclofosfamida, Epirubicina (similar a Adriamicina), y fluoruracilo ("5-FU" o 5-fluoruracilo); FAC-fluoruracilo ("5-FU" o 5-fluoruracilo), Adriamicina y ciclofosfamida.

50 En general, y en particular si el tejido diana es receptor de estrógeno negativo, los compuestos para uso de la invención también se pueden administrar junto con anticuerpos contra Her2neu tales como por ejemplo Trastuzumab (Herceptina®). Así, una composición farmacéutica de la invención también puede comprender una cantidad eficaz de compuestos conocidos que ejercen actividad antagonista contra Her2neu.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

**Ejemplo 1**

El compuesto para uso según la presente invención se puede sintetizar como sigue.

5 En una primera etapa, se disuelven 2,5 g de testosterona en 100 ml de MeOH frío. Después de añadir 9 ml de NaOH (2%) y 17 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) se agita la mezcla durante 24 h a 4°C. Los epóxidos resultantes se precipitan con hielo-agua.

En una segunda etapa, se disuelven 2 g de los epóxidos secos en 200 ml de ácido acético que contiene 2% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se agita la disolución durante 4 h a temperatura ambiente. Los productos de reacción se precipitan con hielo-agua.

10 Después de esto, se lavan los productos de reacción con disolución de NaOH al 1% para hidrolizar los ésteres acetílicos. El rendimiento total de 4-hidroxitestosterona pura está en el intervalo de 40-50%.

**Ejemplo 2**

Se puede formular de manera convencional una crema para administración tópica según la invención usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades se dan por 100 g de crema:

	4-hidroxi-17-β-acetil-androst-4-en-3-ona	4,5 g
15	Alcohol cetearílico	7,5 g
	Cera de parafina	3,0 g
	Carbómero de sodio	2,5 g
	Miristato de isopropilo	6,0 g
	Monoestearato de sorbitán	1,0 g
20	Polisorbato 20	3,0 g
	Alcohol estearílico	2,0 g
	DMSO	5,0 g
	Agua purificada c.s.	100,0 g

25 La crema resultante se puede dar tópicamente sobre la piel por encima del tejido de mama afectado de un paciente femenino o masculino.

**Ejemplo 3**

Se puede formular de manera convencional un gel según la invención usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades se dan por 100 g de gel:

	4-hidroxitestosterona	2,5 g
30	Etanol 95 grados	70,0 g
	Carbopol 980	0,5 g
	Miristato de isopropilo	2,5 g
	Trietanolamina	0,5 g
	Agua purificada c.s.	100,0 g

**Ejemplo 4**

Se prepara de manera convencional una disolución para uso como pulverización según la invención usando la siguiente formulación. Las cantidades se dan por 100 g de disolución:

	4-hidroxitestosterona	2,5 g
	Etanol 95 grados	70,0 g
40	Miristato de isopropilo	2,5 g

Agua purificada c.s. 100,0 g

#### **Ejemplo 5**

Se pueden fabricar comprimidos, que pesan 0,150 g y que contienen 25 mg de sustancia activa cada uno, como sigue:

5	Composición (para 10000 comprimidos)	
	4,17 $\beta$ -dihidroxiandrost-4-en-3-ona	250 g
	Lactosa	800 g
	Almidón de maíz	415 g
	Polvo de talco	30 g
10	Estearato de magnesio	5 g

Se mezclan la 4,17 $\beta$ -dihidroxiandrost-4-en-3-ona, la lactosa y la mitad del almidón de maíz; a continuación se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de un tamaño de malla de 0,5 mm. Se suspende almidón de maíz (10 g) en agua caliente (90 ml) y la pasta resultante se usa para granular el polvo. Se seca el granulado, se reduce a polvo sobre un tamiz de tamaño de malla de 1,4 mm, a continuación se añaden las cantidades restantes de almidón, talco y estearato de magnesio, se mezclan cuidadosamente y se procesan en comprimidos.

15

#### **Ejemplo 6**

Se pueden preparar cápsulas, que se dosifican a 0,200 g y contienen 20 mg de sustancia activa cada una.

Composición para 500 cápsulas

	4,17 $\beta$ -dihidroxiandrost-4-en-3-ona	10 g
20	Lactosa	80 g
	Almidón de maíz	5 g
	Estearato de magnesio	5 g

Esta formulación se encapsula en cápsulas de gelatina dura de dos piezas y se dosifica a 0,200 g para cada cápsula.

#### **Ejemplo de referencia 7**

Se puede preparar de manera convencional una pomada para administración tópica usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades se dan por 100 g de pomada:

	17- $\beta$ -hidroxi-6-metilandrost-1,4-dieno	2,5 g
	Propilenglicol	25,0 g
30	Miristato de isopropilo	6,0 g
	Monoestearato de sorbitán	1,0 g
	Polisorbato 80	3,0 g
	Alcohol estearílico	2,0 g
	Ácido hialurónico	0,1 g
35	Agua purificada c.s.	100,0 g

La pomada resultante se puede dar tópicamente sobre la piel por encima del tejido de mama afectado de un paciente femenino.

#### **Ejemplo 8**

40 Se puede formular de manera convencional un gel para administración tópica simultánea en combinación según la invención usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades se dan por 100 g de gel:

	4-hidroxitestosterona	2,75 g
	Formestano	1,25 g
	Etanol 80%	10,0 g
	Carbopol 934 P	8,0 g
5	PEG 400	2,5 g
	Urea	3,0 g
	Oleato de etilo	0,5 g
	Agua purificada c.s.	100,0 g

**Ejemplo 9**

- 10 Se pueden formular comprimidos para medicación simultánea en combinación según la invención según el Ejemplo 5, excepto que la mitad de la cantidad de 4,17 $\beta$ -dihidroxiandrost-4-en-3-ona se sustituye por Formestano.

**Ejemplo 10**

- 15 Se cultivaron células MCF-7 en medio RPMI 1640 a 37°C hasta una población celular de  $1 \cdot 10^5$  células/ml. A continuación, en muestras cuádruples idénticas de células MCF-7, se añadieron dihidrotestosterona (DHT) o 4-hidroxitestosterona (4-OHT), para obtener diferentes concentraciones de las mismas, concretamente  $10^{-7}$  M,  $10^{-8}$  M o  $10^{-9}$  M, y se determinó el crecimiento posterior de células contando las células vivas. Durante el curso de la incubación a 37°C, se realizó el conteo celular después de 3, 6 y 9 días. Para control, se determinó el crecimiento de células MCF-7 sin adición de agente activo.

- 20 Los resultados de la inhibición de proliferación de células MCF-7 se muestran en las Figs. 1A, 1B y 1C para las concentraciones de compuesto de  $10^{-7}$  M,  $10^{-8}$  M y  $10^{-9}$  M tanto de DHT como 4-OHT, respectivamente, y se comparan con los del control. Los resultados demuestran un efecto inhibitor sobre la proliferación de células MCF-7 potenciado significativamente en caso de usar el compuesto 4-hidroxitestosterona según la presente invención, significativamente más fuerte que 4-dihidrotestosterona y particularmente más fuerte que el control.

- 25 La eficacia sorprendentemente potenciada de 4-OHT en comparación con DHT se puede explicar por los efectos, que 4-OHT específicamente se puede unir fuertemente al receptor de andrógeno (RA) y suscitara efectos anabólicos/apoptóticos en lugar de efectos androgénicos. Por otra parte, DHT evoca preferentemente efectos androgénicos.

**Ejemplo 11**

- 30 Se realizaron pruebas clínicas en doble ciego con un grupo de 10 pacientes femeninos. En esta prueba clínica, se prestó especial atención a los estados de receptores de hormonas del tejido de cáncer de mama diana de los pacientes con respecto al receptor de progesterona (RP) y en particular con respecto al receptor de estrógeno (RE). Se supuso que los cánceres de los pacientes eran predominantemente de receptores de andrógeno (RA) positivos. Entre este grupo, en seis pacientes se había identificado histológicamente carcinoma de mama maligno (C. mammae). Se encontró que los tumores de 5 pacientes de este subgrupo que se investiga eran receptores de progesterona (RP) negativos y, en particular, receptores de estrógeno (RE) negativos (nivel de estado 0 (cero)). Con respecto a Her-2-neu, tres pacientes mostraron un estado negativo, uno tuvo un estado de receptor moderado (nivel 1) y otro tuvo uno fuerte (nivel 2). En un sexto paciente, se identificó la presencia de un carcinoma de mama maligno, pero la cantidad de tejido de cáncer fue demasiado baja para determinar estado de receptor.

- 40 Los cuatro pacientes restantes no mostraron enfermedad maligna, sino que parecía que tenían tejido de mama normal o mastopático.

Se trató tópicamente y localmente a los 10 pacientes femeninos usando 4-hidroxitestosterona como agente activo, mediante administración de una crema como se describe en el Ejemplo 2 localmente a porciones de piel diana de las mamas. Después de continuar la administración tópica diaria una vez al día durante un período de administración de 3 meses, se realizaron investigaciones clínicas sobre los efectos terapéuticos.

- 45 Los resultados de los 6 pacientes que tienen carcinoma de mama maligno se muestran en la siguiente Tabla 1, junto con el estado de receptor que se determina para los pacientes números 1 a 5.

Paciente N°	Edad	RE	RP	Her2neu	Remisión clínica
# 1	62 años	0	0	0	si
# 2	54 años	0	0	1	pendiente
# 3	87 años	0	0	0	si
# 4	68 años	0	0	2	pendiente
# 5	57 años	0	0	0	pendiente
# 6	50 años	∅	∅	∅	si

Entre estas mujeres sometidas hasta ahora a investigaciones post-tratamiento, tres pacientes mostraron remisión apreciable de tejidos de cáncer de mama según se determina mediante mamografía.

5 Aunque el estado de receptor del tumor del sexto paciente de este subgrupo de cáncer es desconocido, también se identificó una remisión clínica clara en este caso.

Con respecto a los 4 pacientes restantes que tenían estados de enfermedad no malignos, se ha de destacar que hay una tendencia clara a la reducción de tejido de los aparentemente normales o tejidos que parecen mastopáticos en el curso de la administración tópica.

10 Los resultados de este estudio clínico muestran dos efectos principales importantes de la composición farmacéutica según la presente invención que comprende 4-hidroxitestosterona (4-OHT). En primer lugar, 4-OHT muestra una eficacia excelente para contraer tejidos cancerosos. En segundo lugar, y todavía más sorprendentemente, se pueden tratar eficazmente incluso las células de cáncer RE negativas.

Tomados en conjunto, los descubrimientos hechos en la presente invención apoyan el concepto de que 4-OHT puede actuar eficazmente por la vía de RA, y de que finalmente se puede realizar apoptosis.

15 Los descubrimientos de la presente invención hacen factibles de este modo tratamientos terapéuticos y/o profilácticos valiosos. Entre otras aplicaciones útiles que incluyen terapia adyuvante, es de particular importancia la terapia neoadyuvante porque hace uso de la reducción sustancial de volumen de tumor para ayudar o facilitar los posteriores esquemas de tratamiento quirúrgico.

#### **Ejemplo 12**

20 Se trató diariamente a un paciente de 42 años de edad con cáncer de mama bilateral y metástasis de piel después de la cirugía con una crema correspondiente al ejemplo 2. Después de 4 semanas de tratamiento la metástasis de piel había desaparecido.

#### **Ejemplo 13**

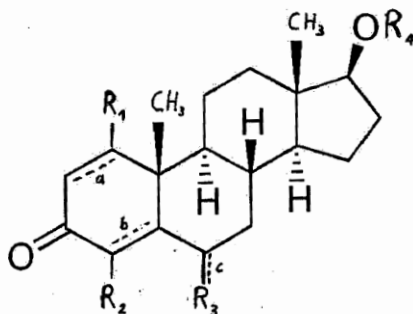
25 Se trató a un paciente de 50 años de edad con cáncer de mama grande (diámetro: 12 cm) extensión de tumor masiva y enfermedad de hígado metastático mediante resección de tumor parcial y posterior aplicación diaria de una crema correspondiente al ejemplo 2. El paciente no exhibió durante el tratamiento crecimiento de tumor adicional e incluso exhibió una reducción de la masa de tumor no reseccionable.

#### **Ejemplo 14**

30 Se trató diariamente durante 10 semanas a un paciente de 74 años de edad con cáncer de mama avanzado y tumor extendido a sistema linfático. Se produjo una reducción sustancial de volumen de tumor y en los nodos linfáticos afectados ya no estuvieron presentes células de tumor nunca más.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto esteroideo que tiene la fórmula que se muestra a continuación, o una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto como principio activo, un vehículo y/o diluyente adecuado, en el que dicho compuesto se une específicamente al receptor de andrógeno (RA) pero que no es metabolizado por aromatasa, para uso en tratamiento a un paciente en terapia de cáncer de mama, o para uso en profilaxis de terapia de este tipo, en el que el paciente tiene células diana o tejido diana RA positivos:



en la que

- 10 a, b y c representan respectivamente, e independientemente entre ellos, un enlace sencillo o un enlace doble;

R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>;

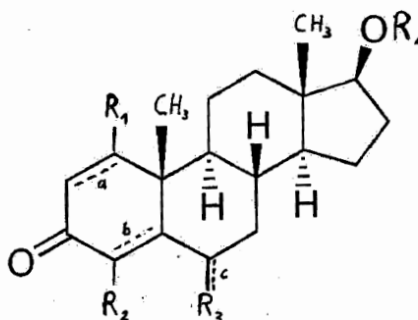
R<sub>2</sub> es OR<sub>5</sub>, en la que R<sub>5</sub> es hidrogeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> ramificado o de cadena lineal;

R<sub>3</sub> es, en el caso de que c sea un enlace sencillo, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o en el caso de que c sea un enlace doble, CHR<sub>5</sub>, en la que R<sub>5</sub> es igual que se ha definido antes;

- 15 R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, fenilo no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupo acilo COR<sub>6</sub> (siendo R<sub>6</sub> hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> ramificado o de cadena lineal; fenilo o benzoilo respectivamente no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), o cualquier grupo que conduzca a hidroxilo tras metabolización biológica o desprotección química;

o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

- 20 2. Un compuesto esteroideo que tiene la fórmula que se muestra a continuación, o una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto como principio activo, un vehículo y/o diluyente adecuado, en el que dicho compuesto se une específicamente al receptor de andrógeno (RA) pero que no es metabolizado por aromatasa, para uso en tratamiento a un paciente en terapia de cáncer de mama, o para uso en profilaxis de terapia de este tipo, en el que el paciente tiene células diana o tejido diana RE negativos:



en la que

- a, b y c representan respectivamente, e independientemente entre ellos, un enlace sencillo o un enlace doble;
- R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>;
- R<sub>2</sub> es OR<sub>5</sub>, en la que R<sub>5</sub> es hidrogeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> ramificado o de cadena lineal;
- 5 R<sub>3</sub> es, en el caso de que c sea un enlace sencillo, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o en el caso de que c sea un enlace doble, CHR<sub>5</sub>, en la que R<sub>5</sub> es igual que se ha definido antes;
- R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, fenilo no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, grupo acilo COR<sub>6</sub> (siendo R<sub>6</sub> hidrógeno; alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> ramificado o de cadena lineal; fenilo o benzoílo respectivamente no sustituido o sustituido con alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), o cualquier grupo que conduzca a hidroxilo tras metabolización biológica o desprotección química;
- 10 o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.
3. Un compuesto para uso según la reivindicación 1 o la 2, o sales del mismo farmacéuticamente aceptables; o una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto como principio activo, un vehículo y/o diluyente adecuado; como medicamento para uso en la profilaxis o tratamiento en condiciones seleccionadas entre:
- 15 (i) formulación en una forma de administración tópica;
- (ii) tratamiento o profilaxis de mujeres postmenstruales;
- (iii) tratamiento o profilaxis, solo o en combinación, de:
- cáncer de mama contralateral,
  - tratamiento de cáncer de mama adyuvante o neoadyuvante;
- 20 - profilaxis contra recurrencia de cáncer de mama;
- metástasis de piel derivada de cáncer de mama.
4. El compuesto o la composición farmacéutica que lo contiene para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto es 4,17-β-dihidroxiandrost-4-en-3-ona.
- 25 5. El compuesto para usar según la reivindicación 1 o la 2,
- o sales del mismo farmacéuticamente aceptables,
- combinado con, en formas de administración comunes o separadas para uso médico simultáneo o sucesivo,
- una sustancia que se selecciona entre el grupo que consiste en antagonistas de receptor de estrógeno, inhibidores de aromatasas diferentes de dicho compuesto definido bajo el concepto (I), citostáticos y anticuerpos frente a Her2neu.
- 30 6. El compuesto para uso según la reivindicación 5, formulado para administración tópica.

Fig. 1 A

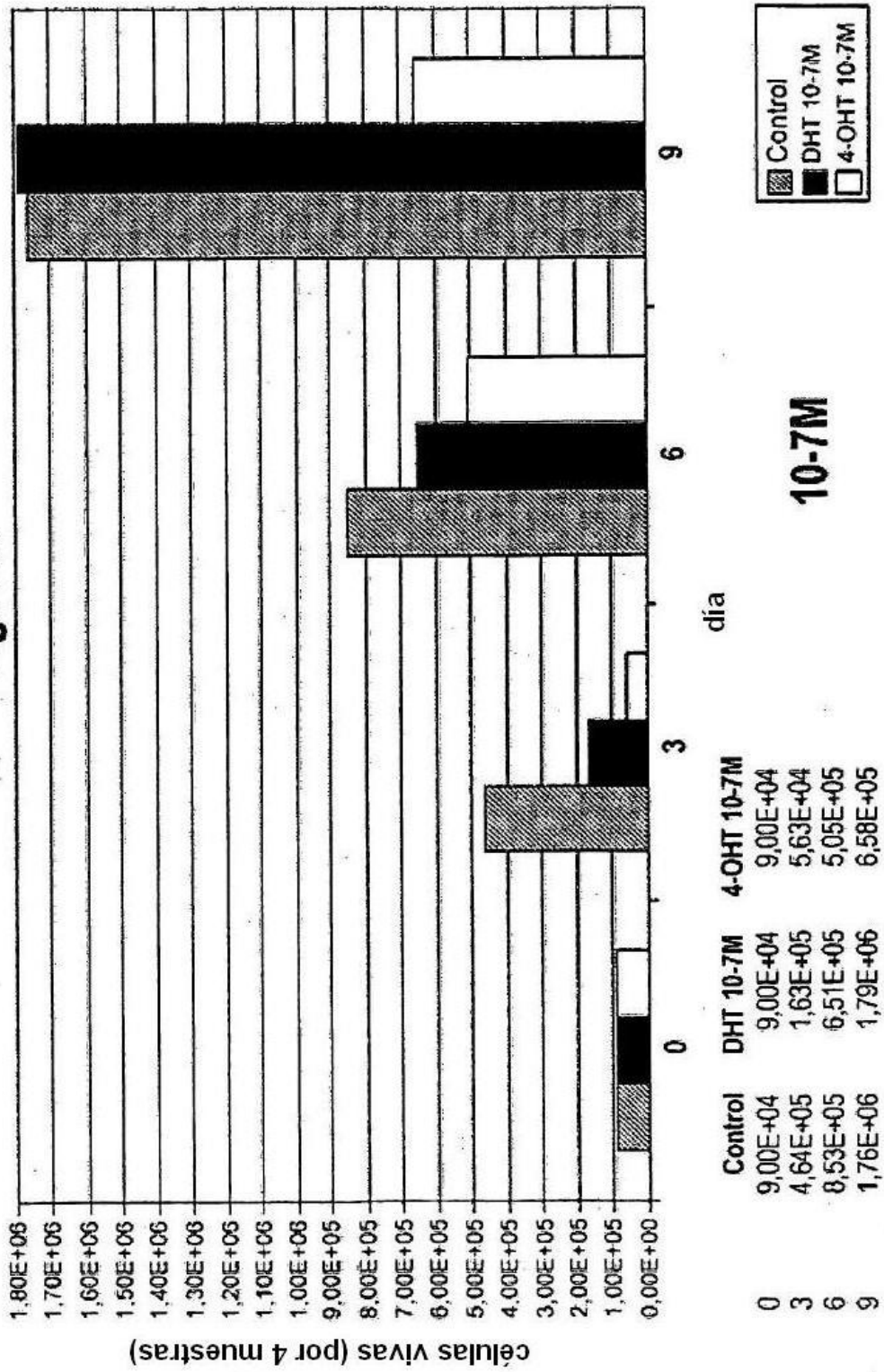




Fig. 1 B

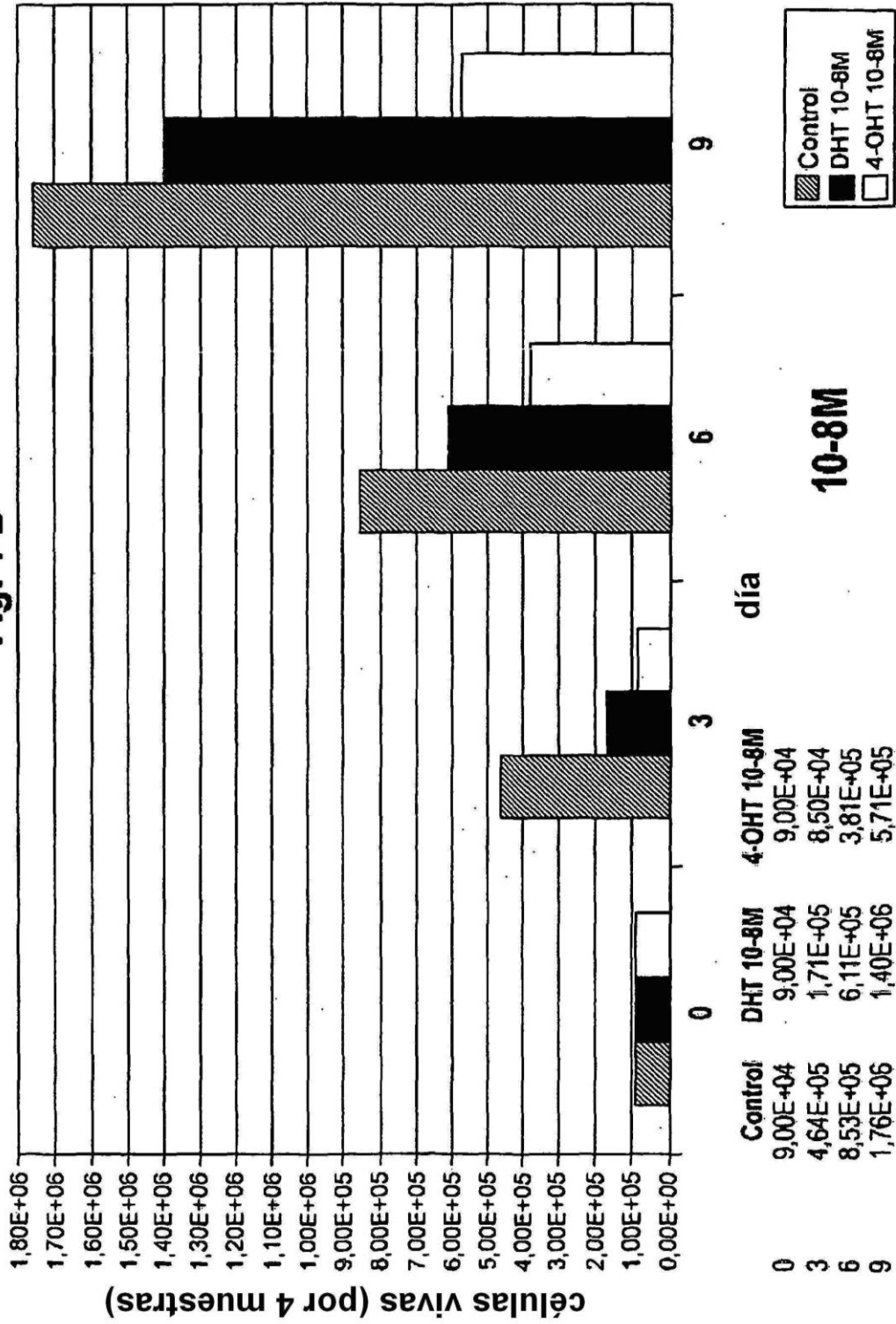


Fig. 1 C

