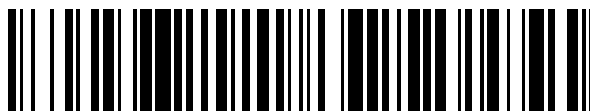


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 634**

51 Int. Cl.:

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2007 E 07837326 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2061561**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

25.08.2006 US 921506 P

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

08.11.2013

73 Titular/es:

**JANSSEN ONCOLOGY, INC. (100.0%)
10990 Wilshire Blvd. Suite 1200
Los Angeles CA 90024, US**

72 Inventor/es:

**AUERBACH, ALAN H. y
BELLDEGRUN, ARIE S.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 428 634 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

Composiciones para el tratamiento del cáncer

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

En el presente documento se describen composiciones para el tratamiento del cáncer. Más concretamente, las composiciones para el tratamiento del cáncer comprenden un inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa, tal como acetato de abiraterona (es decir, 3 β -acetoxi-17-(3-piridil)androsta-5,16-dieno), en combinación con prednisona.

10

ANTECEDENTES

El número de personas con diagnóstico de cáncer ha aumentado de manera significativa. Son de especial interés los individuos con diagnóstico de trastornos dependientes de andrógenos, tal como el cáncer de próstata, y de trastornos dependientes de estrógenos, tal como el cáncer de mama, ya que el número de tales diagnósticos está aumentando a un ritmo alarmante.

15

En la actualidad, el cáncer de próstata es el cáncer no cutáneo más común y la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres después del cáncer de pulmón. El tratamiento principal para los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado es por lo general la prostatectomía o la radioterapia. Estos tratamientos no sólo son muy invasivos y tienen efectos secundarios indeseables, sino que tales tratamientos localizados no son eficaces en el cáncer de próstata después de que haya metástasis. Por otra parte, un gran porcentaje de individuos que reciben tratamientos localizados padecerán cáncer recurrente.

20

Además, la incidencia del cáncer de mama en las mujeres ha aumentado de una de cada 20 mujeres en 1960 a una de cada ocho mujeres en 2005. Por otra parte, es el cáncer más común entre las mujeres blancas y afroamericanas. Al igual que en el tratamiento del cáncer de próstata, la mayoría de las opciones para las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama son muy invasivas y tienen efectos secundarios significativos. Tales tratamientos incluyen la cirugía, la radiación y la quimioterapia.

25

30

El tratamiento hormonal es otra opción de tratamiento para los individuos con diagnóstico de cáncer de próstata o de mama. El tratamiento hormonal es una forma de tratamiento sistémico para el cáncer de próstata o el cáncer de mama, en el que se utilizan agentes de ablación hormonal para suprimir la producción o bloquear los efectos de las hormonas, tales como el estrógeno y la progesterona en el organismo, que se cree que promueven el desarrollo del cáncer de mama, así como la testosterona y la dihidrotestosterona, que se cree que promueve el desarrollo del cáncer de próstata. Por otra parte, el tratamiento hormonal es menos invasiva que la cirugía y no tiene muchos de los efectos secundarios asociados con la quimioterapia o la radiación. El tratamiento hormonal también puede ser utilizado solo o además del tratamiento localizado y ha demostrado ser eficaz en individuos cuyo cáncer ha metastatizado.

35

40

Aunque el tratamiento hormonal es menos invasivo y puede utilizarse en estadios más avanzados del cáncer, algunos individuos a los que se han administrado los tratamientos hormonales actuales pueden no mostrar una respuesta significativa o pueden no mostrar ninguna respuesta en absoluto a tales tratamientos. Además, algunos pacientes tratados con los tratamientos hormonales actuales pueden padecer también un cáncer recidivante o recurrente. En la actualidad, a este tipo de pacientes con cáncer resistente les quedan muy pocas opciones terapéuticas. O'Donnell *et al.* (British Journal of Cancer, 2004, 90, 2317-2325) analizan el impacto hormonal del acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata.

45

A pesar de los avances realizados en el tratamiento del cáncer, sigue existiendo la necesidad de formas más eficaces para tratar el cáncer, tal como, pero no limitado a, cáncer de próstata y cáncer de mama. Además, existe la necesidad de opciones eficaces de tratamiento contra el cáncer para los pacientes que no responden a los tratamientos contra el cáncer actuales. Además, existe la necesidad de opciones eficaces de tratamiento contra el cáncer para los pacientes cuyo cáncer ha vuelto a aparecer.

50

55 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se define en y mediante las reivindicaciones adjuntas. En el presente documento se describen métodos para el tratamiento de un cáncer, en los que se administra a un paciente, por ejemplo un paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa, tal como acetato de abiraterona (es decir, 3 β -acetoxi-17-(3-piridil)androsta-5,16-dieno), en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional, tal como un esteroide. Tales métodos también pueden proporcionar un tratamiento eficaz para individuos con un cáncer resistente, incluidos individuos que reciban actualmente un tratamiento contra el cáncer. Por lo tanto, los métodos pueden dirigirse al tratamiento de un cáncer resistente en un paciente, en el que se administra a un paciente que recibe actualmente un agente anticanceroso, una cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa.

60

65

La composición para el tratamiento de un cáncer en un mamífero puede comprender una cantidad de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 2.000 mg/día de acetato de abiraterona y una cantidad de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 500 mg/día de un glucocorticoide prednisona.

5 En el presente documento también se describen composiciones para el tratamiento del cáncer que comprenden una combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un esteroide, tal como prednisona.

10 Por último, se contemplan formas de dosificación unitarias individuales que comprenden acetato de abiraterona y un glucocorticoide, opcionalmente con vehículos, diluyentes o excipientes. Además, se contemplan kits que comprenden al menos un inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa y un esteroide. Por ejemplo, el kit puede incluir un vial que contenga acetato de abiraterona y otro vial que contenga un glucocorticoide.

15 Definiciones

Tal como se utiliza en el presente documento y salvo que se defina lo contrario, el término "cáncer" se refiere al crecimiento, la división o la proliferación de células anormales en el organismo. Los cánceres que pueden tratarse con los métodos y las composiciones descritas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer adrenal, leucemia, linfoma, mieloma, macroglobulinemia de Waldenström, gammapatía monoclonal, gammapatía monoclonal benigna, enfermedad de cadena pesada, sarcoma de hueso y tejido conectivo, tumores cerebrales, cáncer tiroideo, cáncer pancreático, cáncer hipofisario, cáncer ocular, cáncer vaginal, cáncer vulvar, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, cáncer de pulmón, cáncer testicular, cáncer de pene, cáncer de boca, cáncer de piel, cáncer de riñón, tumor de Wilms y cáncer de vejiga.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se definan de otra manera, los términos "tratar" y "tratamiento" incluyen la erradicación, eliminación, modificación, gestión o control de un tumor o tejido o células cancerosas metastásicas, regionales o primarias y la minimización o el retraso de la propagación del cáncer.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se defina de otra manera, el término "paciente" se refiere a un animal, incluido pero no limitado, a un animal tal como un ser humano, mono, vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o conejillo de indias. En una forma de realización, el paciente es un mamífero y en otra forma de realización el paciente es un ser humano. En determinadas formas de realización, el paciente puede ser un varón o una mujer adultos. En algunas formas de realización, el paciente es un varón de aproximadamente 30 años a aproximadamente 85 años de edad. En otras formas de realización, el paciente es una mujer de aproximadamente 30 años a aproximadamente 85 años de edad. En una forma de realización concreta, el paciente padece o es propenso a padecer (por ejemplo, por factores genéticos o ambientales) cáncer. En una forma de realización adicional, el paciente padece o es propenso a padecer (por ejemplo, por factores genéticos o ambientales) un tumor. En otras formas de realización, el paciente puede estar castrado o no castrado.

45 La expresión "inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa, (que es una enzima de la síntesis de testosterona) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 La expresión "agente anticanceroso" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier agente terapéutico que directa o indirectamente destruye las células cancerosas o que directa o indirectamente impide, detiene o reduce la proliferación de las células cancerosas. Cabe señalar que a pesar de que aunque a lo largo de la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones la expresión "agente anticanceroso" se escribe como una expresión en singular, por ejemplo, "un agente anticanceroso" o "el agente anticanceroso", no debe interpretarse que la expresión "agente anticanceroso" se limita a incluir un único agente anticanceroso.

55 Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se defina de otra manera, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", cuando se utiliza en relación a un agente terapéutico o inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa, se refiere a una cantidad de agente terapéutico o inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa eficaz para tratar una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, tal como el cáncer.

60 Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se defina de otra manera, la expresión "cáncer resistente" se refiere a un cáncer que no responde a un tratamiento contra el cáncer o a un cáncer que no responde lo suficiente a un tratamiento contra el cáncer. Cáncer resistente puede incluir también cáncer recurrente o recidivante.

65 Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se defina de otra manera, la expresión "paciente resistente" se refiere a un paciente con un cáncer resistente.

Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se defina de otra manera, la expresión "cáncer recidivante" se refiere a que el cáncer fue sensible en cierto momento a un tratamiento contra el cáncer, pero ya no es sensible a tal tratamiento o ya no responde lo suficiente a dicho tratamiento.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se defina de otra manera, la expresión "cáncer recurrente" se refiere a que el cáncer ha regresado después de haber tenido un paciente un diagnóstico previo de cáncer, haber sido sometido a tratamiento o haber tenido anteriormente un diagnóstico favorable (sin cáncer).

10 Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se defina de otra manera, el término "derivado" se refiere a un compuesto modificado químicamente en el que la modificación química tiene lugar en uno o más grupos funcionales del compuesto. El derivado puede conservar o mejorar la actividad farmacológica del compuesto del que se deriva.

15 Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se defina de otra manera, el término "análogo" se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero difiere ligeramente en la composición (como en la sustitución de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en la presencia de un grupo funcional concreto).

20 Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se defina de otra manera, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal de un inhibidor de la 17α -hidroxilasa/ $C_{17,20}$ -liasa que conserve la eficacia biológica del inhibidor de la 17α -hidroxilasa/ $C_{17,20}$ -liasa. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, acetatos, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, gamma-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, alcanosulfonatos (por ejemplo, metano-sulfonato o mesilato), propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos. Varias de las sales autorizadas oficialmente se enumeran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publ. Co., Easton.

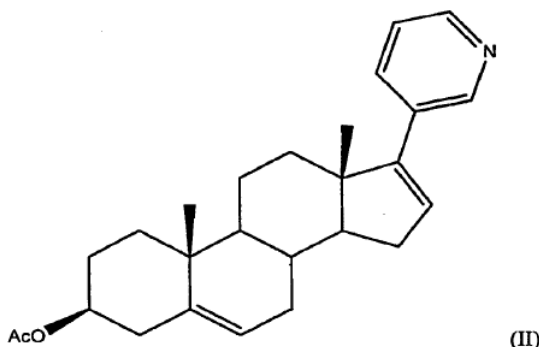
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 Los métodos descritos en el presente documento para tratar el cáncer comprenden administrar a un mamífero, preferentemente un ser humano, un inhibidor de la 17α -hidroxilasa/ $C_{17,20}$ -liasa, además de al menos un agente terapéutico, tal como un esteroide, especialmente un glucocorticoide. Las composiciones descritas en el presente documento comprenden un inhibidor de la 17α -hidroxilasa/ $C_{17,20}$ -liasa y al menos un agente terapéutico adicional, tal como un esteroide, especialmente un corticosteroide o glucocorticoide. Pueden utilizarse con los métodos y composiciones otros tratamientos contra el cáncer, tal como la administración de otro agente anticanceroso más, radioterapia, quimioterapia, terapia fotodinámica, cirugía u otra inmunoterapia.

Inhibidores de la 17α -hidroxilasa/ $C_{17,20}$ -liasa

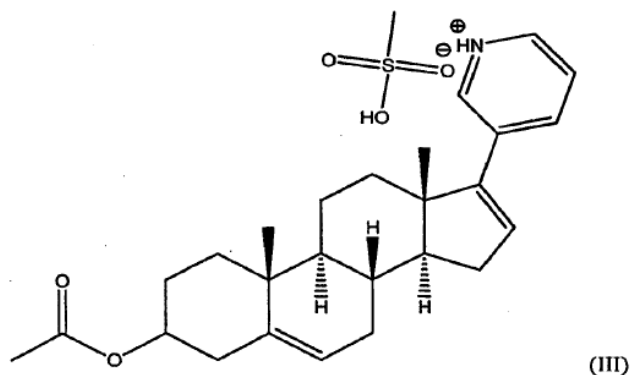
45 Los inhibidores de la 17α -hidroxilasa/ $C_{17,20}$ -liasa han demostrado ser útiles en el tratamiento del cáncer, en concreto los trastornos dependientes de hormonas tales como los trastornos dependientes de andrógenos y los trastornos dependientes de estrógenos, como el cáncer de próstata y el cáncer de mama, respectivamente, como se describe en patente de Estados Unidos N° 5.604.213 de Barrie *et al.*

50 El inhibidor de la 17α -hidroxilasa/ $C_{17,20}$ -liasa comprende acetato de abiraterona o 3β -acetoxi-17-(3-piridil)androsta-5,16-dieno, que tiene la siguiente fórmula estructural:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las sales de acetato de abiraterona preferentes y los métodos de preparación de tales sales también se describen en la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/603.559 de Hunt. Las sales preferentes incluyen, pero no se limitan a, acetatos, citratos, lactatos, alcanosulfonatos (por ejemplo, metano-sulfonato o mesilato) y tartratos. Resulta de especial interés la sal de mesilato de acetato de abiraterona (es decir, sal de mesilato de 3 β -acetoxi-17-(3'-piridil)androsta-5,16-dieno), que tiene la siguiente fórmula estructural:



Los inhibidores de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa pueden crearse según cualquier método conocido para un experto en la materia. Por ejemplo, tales inhibidores pueden sintetizarse según el método descrito en las patentes de Estados Unidos N° 5.604.213 y N° 5.618.807 de Barrie *et al.* En la solicitud provisional de EE.UU. 60/603.558 de Bury se describe otro método de preparación de inhibidores de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa.

Agentes terapéuticos adicionales

Los inhibidores de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa se administran o se combinan con un esteroide, tal como un corticosteroide o un glucocorticoide. Los inhibidores de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa y el esteroide pueden administrarse en la misma composición o en composiciones diferentes. Un esteroide adecuado es la prednisona. La cantidad del esteroide que se administra a un mamífero con cáncer es una cantidad que es suficiente para tratar el cáncer, se administre en solitario o en combinación con un inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa.

En una forma de realización, en el presente documento se proporcionan composiciones que comprenden acetato de abiraterona y un esteroide, en concreto prednisona. Los esteroides dentro del alcance de la descripción incluyen, pero no se limitan a, (1) hidrocortisona (cortisol; ciprionato (por ejemplo, CORTEF), oral; inyección de fosfato de sodio (HYDROCORTONE PHOSPHATE); succinato de sodio (por ejemplo, A-HYDROCORT, Solu-CORTEF); acetato de cortisona oral o en inyección, etc.), (2) dexametasona (por ejemplo, Decadron, oral; inyección de Decadron-LA, etc.), (3) prednisolona (por ejemplo, Delta-CORTEF, acetato de prednisolona (ECONOPRED), fosfato sódico de prednisolona (HYDELTRASOL), tebutato de prednisolona (HYDELTRA-TBA, etc.), o (4) prednisona (por ejemplo, DELTASONE, etc.) y combinaciones de los mismos. Véase, por ejemplo, THE Pharmacological basis of therapeutics, de Goodman y Gilman, 10ª edición, 2001.

En una forma de realización, se contemplan formas de dosificación oral sólidas unitarias individuales específicas que comprenden una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg de acetato de abiraterona y una cantidad de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,0 mg de un esteroide, por ejemplo, glucocorticoide en una única composición, opcionalmente con excipientes, vehículos, diluyentes, etc. Por ejemplo, la forma de dosificación unitaria individual puede comprender aproximadamente 250 mg de acetato de abiraterona y aproximadamente 1,0 mg, 1,25 mg, 1,5 mg ó 2,0 mg de un esteroide.

Administración del inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa y un agente terapéutico adicional

En determinadas formas de realización, el inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa y el agente terapéutico adicional pueden estar en composiciones separadas antes de la administración. Como alternativa, el inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa y el agente terapéutico adicional pueden combinarse en una única composición para su administración.

El inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa y el agente terapéutico adicional pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente. Si se administran secuencialmente, el orden de administración es flexible. Por ejemplo, el inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa puede administrarse antes de la administración del agente terapéutico adicional. Como alternativa, la administración del agente terapéutico adicional puede preceder a la

administración del inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa.

Se administren como composiciones separadas o en una composición, cada composición es preferentemente farmacéuticamente adecuada para su administración. Por otra parte, si el inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa y el agente terapéutico se administran por separado, pueden administrarse mediante el mismo modo de administración o mediante modos de administración diferentes. Los ejemplos de modos de administración incluyen la administración parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal, intraportal, intraarterial, intratecal, transmucosa, intraarticular, y intrapleural), transdérmica (por ejemplo, tópica), epidural y por infusión o inyección mucosa (por ejemplo, intranasal), así como oral, por inhalación, pulmonar y rectal. En las formas de realización concretas, ambas son orales.

Por ejemplo, el inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa puede administrarse por vía transdérmica y el agente terapéutico adicional puede administrarse por vía parenteral. Como alternativa, el inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa puede administrarse por vía oral, tal como en un comprimido, comprimido oblongo o cápsula, mientras que el agente terapéutico adicional puede administrarse por vía intravenosa. Tales agentes terapéuticos administrados por vía intravenosa incluyen, pero no se limitan a, inyecciones de docetaxel, tal como Taxotere®; inyecciones de paclitaxel, tal como Paclitaxel® e inyecciones de mitoxantrona, tal como Novantrone®. Además, el agente terapéutico adicional puede estar en forma de depots o implantes tal como depots e implantes de leuprolida, por ejemplo, Viadur® y Lupron Depot®; depots de triptorelina, por ejemplo, Trelstar®; implantes de goserelina, por ejemplo Zoladex®.

La dosis diaria adecuada de inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa depende de varios factores, incluidos la naturaleza de la gravedad de la afección a tratar, el inhibidor concreto, la vía de administración y la edad, el peso, y la respuesta del propio paciente. Las dosis diarias adecuadas de inhibidores de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa pueden oscilar generalmente entre aproximadamente 0,0001 mg/kg/día y aproximadamente 1.000 mg/kg/día, o entre aproximadamente 0,001 mg/kg/día y aproximadamente 200 mg/kg/día, o entre aproximadamente 0,01 mg/kg/día y aproximadamente 200 mg/kg/día, o entre aproximadamente 0,01 mg/kg/día y aproximadamente 100 mg/kg/día, en dosis únicas o múltiples.

En algunas formas de realización, el inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,004 mg/día a aproximadamente 5.000 mg/día, o de aproximadamente 0,04 mg/día a aproximadamente 3.000 mg/día, o de aproximadamente 0,4 mg/día a aproximadamente 1.500 mg/día. En determinadas formas de realización, el inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 2.000 mg/día o de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 2.000 mg/día o de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 2.000 mg/día o de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1.500 mg/día o de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 1.000 mg/día o de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 900 mg/día o de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 800 mg/día o de aproximadamente 15 mg/día a aproximadamente 700 mg/día o de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 600 mg/día o de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, en dosis únicas o múltiples.

Las composiciones para su uso en un método para el tratamiento de un cáncer en un mamífero pueden comprender una cantidad de un inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa tal como un acetato de abiraterona y una cantidad de un glucocorticoide tal como prednisona.

Por ejemplo, el método puede comprender administrar una cantidad de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 2.000 mg/día de acetato de abiraterona y una cantidad de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 500 mg/día de prednisona. Además, el método puede comprender administrar una cantidad de aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 1.500 mg/día de acetato de abiraterona y una cantidad de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 250 mg/día de prednisona.

Composiciones que contienen un inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa y un agente terapéutico adicional

En determinadas formas de realización, las composiciones pueden contener una combinación de un inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa, preferentemente acetato de abiraterona, y prednisona. Se administren el inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa y el agente terapéutico adicional en composiciones separadas o como una única composición, las composiciones pueden estar en diversas formas. Por ejemplo, las composiciones pueden estar en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos o formulaciones de liberación sostenida, dependiendo de la vía de administración prevista.

Para la administración tópica o transdérmica, las composiciones pueden formularse como soluciones, geles, ungüentos, cremas, suspensiones o pomadas.

Para la administración oral, las composiciones pueden formularse como comprimidos, píldoras, grageas,

trociscos, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para su ingestión oral por un paciente a tratar.

5 La composición también puede formularse en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

10 Además de las formulaciones descritas anteriormente, la composición puede formularse también como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantes (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los agentes terapéuticos pueden formularse con materiales hidrófobos o poliméricos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

15 Además, la composición puede administrarse utilizando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros sólidos que contienen la composición. Se han establecido diversas formas de materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida, dependiendo de su naturaleza química, pueden liberar la composición durante un período de horas, días, semanas, meses. Por ejemplo una cápsula de liberación sostenida puede liberar las composiciones durante un período de 100 días o más. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica de la composición, pueden emplearse estrategias adicionales para la estabilización.

20 Las composiciones pueden comprender adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante (por ejemplo, adyuvante (completo e incompleto) de Freund), o excipiente con el que se administra el agente terapéutico.

30 Para las administraciones parenterales, la composición puede comprender uno o más de los siguientes vehículos: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede meterse en ampollas, jeringas desechables o viales multidosis de vidrio o plástico.

35 Para las formulaciones sólidas orales, los vehículos adecuados incluyen cargas tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; preparaciones de celulosa tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, grasas y aceites; agentes de granulación; y aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio, Primogel, o almidón de maíz; lubricantes, tales como estearato de magnesio o Sterotes; sustancias de deslizamiento, tales como dióxido de silicio coloidal; un edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o saborizantes, tales como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Si se desea, las formas de dosificación sólidas pueden tener recubrimiento de azúcar o recubrimiento entérico utilizando las técnicas estándar.

45 Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que facilite su inyección con una jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, utilizando un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en caso de dispersión y utilizando tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, resultará preferente incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares; polialcoholes tales como manitol, sorbitol; cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse incluyendo en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

60 También para la administración intravenosa, las composiciones pueden formularse en soluciones, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. La solución puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En una forma de realización preferente, las composiciones se formulan en soluciones estériles.

65 Para la administración por vía transmucosa, en la formulación se utilizan penetrantes apropiados para permear

la barrera. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración por vía transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración por vía transmucosa puede lograrse mediante el uso de aerosoles nasales o supositorios.

5 Para la administración por inhalación, las composiciones pueden formularse en forma de pulverización de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, utilizando un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla en polvo de la composición y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden fabricarse por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, inmovilización o liofilización.

20 Un ejemplo de una composición que comprende un inhibidor de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa y un agente terapéutico adicional es una composición oral o composición adecuada para la administración oral que comprende acetato de abiraterona en combinación con un esteroide. Por ejemplo, la composición oral puede ser una forma de dosificación sólida tal como una píldora, un comprimido o una cápsula. La composición oral puede comprender aproximadamente 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg ó 1.000 mg de acetato de abiraterona. La composición oral puede comprender aproximadamente 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1,0 mg, 1,25 mg, 1,5 mg, 1,75 mg, 2,0 mg, 2,25 mg, 2,5 mg, 2,75 mg, 3,0 mg, 3,25 mg, 3,5 mg, 3,75 mg, 4,0 mg, 4,25 mg, 4,5 mg, 4,75 mg, 5,0 mg, 7,5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg ó 50 mg de un esteroide, tal como un glucocorticoide.

25 En una forma de realización, la composición oral puede comprender de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de acetato de abiraterona y una cantidad de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 3,5 mg del esteroide, tal como prednisona. En otros casos, la composición puede comprender de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg de acetato de abiraterona y una cantidad de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 2,5 mg del esteroide, tal como prednisona. En otra forma de realización, la composición puede comprender de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg de acetato de abiraterona y de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,0 mg de un esteroide. Por ejemplo, la composición oral puede ser un comprimido que contenga 250 mg de acetato de abiraterona; 1,25 mg ó 2,0 mg de un esteroide, tal como por ejemplo, prednisona, y uno o más vehículos, excipientes, diluyentes o ingredientes adicionales. Además, la composición oral puede ser una cápsula que contenga 250 mg de acetato de abiraterona, 1,25 mg ó 2,0 mg de un esteroide, tal como prednisona, y uno o más vehículos, excipientes, diluyentes o ingredientes adicionales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer de próstata en un ser humano, en el que el medicamento se prepara para administrarse además de una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona.
- 10 2. Compuesto para uso en un método de tratamiento de un cáncer de próstata en un ser humano, en el que el compuesto es una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en el que el compuesto se administrará además de una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona.
- 15 3. Uso según la reivindicación 1 o compuesto para su uso según la reivindicación 2, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del acetato de abiraterona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 50 mg/día a 2.000 mg/día.
- 20 4. Uso según la reivindicación 1 o compuesto para su uso según la reivindicación 2, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del acetato de abiraterona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 500 mg/día a 1.500 mg/día.
- 25 5. Uso según la reivindicación 1 o compuesto para su uso según la reivindicación 2, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del acetato de abiraterona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es 1.000 mg/día.
- 30 6. Uso según la reivindicación 1 o compuesto para su uso según la reivindicación 2, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del acetato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara para administrarse en al menos una forma de dosificación oral que comprende aproximadamente 250 mg de acetato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 7. Uso o compuesto para su uso según la reivindicación 3, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de la prednisona es de 0,01 mg/día a 500 mg/día.
8. Uso o compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de la prednisona es de 10 mg/día a 250 mg/día.
- 40 9. 9. Uso según la reivindicación 1 o compuesto para su uso según la reivindicación 2, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del acetato de abiraterona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara para administrarse secuencialmente con la cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona.
- 45 10. Uso según la reivindicación 1 o compuesto para su uso según la reivindicación 2, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del acetato de abiraterona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara para administrarse simultáneamente con la cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona.
- 50 11. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer de próstata resistente en un ser humano, en el que el medicamento se prepara para administrarse además de una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona.
- 55 12. Compuesto para uso en un método de tratamiento de un cáncer de próstata resistente en un ser humano, en el que el compuesto es una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en el que el compuesto se administrará además de una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona.
- 60 13. Uso según la reivindicación 11 o compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que el cáncer de próstata resistente no responde a al menos un agente anticanceroso.
- 65 14. Uso según la reivindicación 11 o compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que dicho ser humano recibe actualmente un agente anticanceroso.
15. Uso según la reivindicación 11 o compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del acetato de abiraterona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara para administrarse secuencialmente con la cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona.
16. Uso según la reivindicación 11 o compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del acetato de abiraterona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se prepara para administrarse simultáneamente con la cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona.

17. Uso de 50 mg/día a 2.000 mg/día de acetato de abiraterona en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer de próstata en un ser humano, en el que el medicamento se prepara para administrarse además de 10 mg/día a 250 mg/día de prednisona.
- 5 18. Acetato de abiraterona para su uso en un método de tratamiento de un cáncer de próstata en un ser humano, en el que el acetato de abiraterona se administra en una cantidad de 50 mg/día a 2.000 mg/día, y en el que el acetato de abiraterona se administrará además de 10 mg/día a 250 mg/día de prednisona.
- 10 19. Composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de un cáncer de próstata en un ser humano que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona.
- 15 20. Composición según la reivindicación 19, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz del acetato de abiraterona o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 50 mg a 500 mg y la cantidad terapéuticamente eficaz de prednisona es de 0,25 mg a 3,5 mg; en la que dicha composición es para su administración oral.
21. Composición según la reivindicación 19, en la que la composición es adecuada para su administración oral.
- 20 22. Composición según la reivindicación 21, en la que la composición es una forma de dosificación sólida.
23. Composición según la reivindicación 22, en la que la composición está en forma de píldora, comprimido o cápsula.
- 25 24. Composición según la reivindicación 19, en la que el cáncer de próstata es un cáncer de próstata resistente.