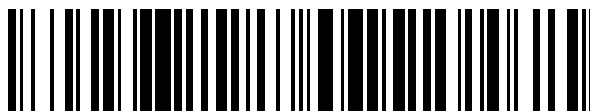


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 800**

51 Int. Cl.:

<b>B02C 19/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 13/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/573</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/58</b>	(2006.01)
<b>C07J 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/16</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2014 PCT/US2014/030642**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14145813**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014 E 14765788 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2969227**

54 Título: **Formulación de acetato de abiraterona**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361789141 P**  
**27.09.2013 US 201361883941 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.02.2020**

73 Titular/es:

**SUN PHARMA GLOBAL FZE (100.0%)**  
**No.43, Block Y, SAIF Zone, P.O. Box No.122304**  
**Sharjah, AE**

72 Inventor/es:

**BOSCH, H. WILLIAM;**  
**NORRET, MARCK;**  
**NEMETH, PAUL y**  
**CALLAHAN, MATT**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 741 800 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

Formulación de acetato de abiraterona

Campo de la descripción

5 La presente descripción se refiere a métodos para producir partículas de acetato de abiraterona mediante la utilización de procesos de molienda en seco, así como también, a composiciones que comprenden acetato de abiraterona, a medicamentos producidos usando acetato de abiraterona y a métodos de tratamiento que emplean una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de abiraterona, administrada por medio de dichos medicamentos.

Antecedentes

10 La deficiencia en la biodisponibilidad oral constituye un problema importante que se encuentra en el desarrollo de composiciones terapéuticas, en particular, en aquellas composiciones que contienen un fármaco que es poco soluble en agua, a pH fisiológico. La biodisponibilidad oral de un fármaco es el grado en cual el fármaco se absorbe en el torrente sanguíneo, después de la administración oral. Muchos factores afectan la biodisponibilidad oral, incluidas la forma de dosificación y la solubilidad, así como también, la velocidad de disolución del fármaco.

15 En aplicaciones terapéuticas, los fármacos poco solubles en agua tienden a ser eliminados del tubo digestivo antes de que se absorban por completo en la circulación. También tienden a presentar una absorción lenta, lo que puede derivar en que el efecto terapéutico sea lento. Además, los fármacos poco solubles en agua tienden a ser desfavorables o incluso inseguros para la administración intravenosa, debido al riesgo de que sus partículas bloqueen el flujo sanguíneo a través de los capilares.

20 Se sabe que aumentar la velocidad de disolución de los fármacos poco solubles, en muchos casos, también aumenta la velocidad y el alcance de su absorción oral. También se sabe que la velocidad de disolución de un fármaco en partículas también se acelera conforme se incrementa el área de superficie. Una forma de aumentar el área de superficie reside en disminuir el tamaño de las partículas. En consecuencia, se han estudiado métodos para fabricar medicamentos finamente divididos o dimensionados, con miras a incrementar el área de superficie y las velocidades de disolución de las partículas de fármaco utilizadas en las composiciones farmacéuticas.

25 La abiraterona ((3 $\beta$ )-17-(piridin-3-il) androsta-5, 16-dien-3-ol; N.<sup>o</sup> de CAS: 154229-19-3; Fórmula: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO; Peso molecular: 349,5 g/mol) es un inhibidor de CYP17 y, por lo tanto, interfiere con la síntesis de los andrógenos en los testículos, las glándulas suprarrenales y el tejido tumoral de la próstata. El acetato de abiraterona (17-(3-piridil) androsta-5, acetato; CAS # 154229-18-2), un profármaco de la abiraterona, está aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. El acetato de abiraterona se considera poco  
30 soluble en agua.

Los comprimidos de Zytiga® (250 mg) están aprobados en los Estados Unidos en combinación con prednisona, para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. La información farmacológica de los comprimidos de Zytiga® recomienda 1000 mg (4 comprimidos de 250 mg) administrados por vía oral, una vez al día, en combinación con prednisona (5 mg), administrados por vía oral dos veces al día. La  
35 aprobación europea es para la administración en combinación con prednisona o bien, con prednisolona. La información farmacológica indica que Zytiga® debe tomarse con el estómago vacío y que no se debe consumir ningún alimento durante al menos dos horas antes de tomar la dosis y durante —durante al menos— una hora después de que se haya tomado la dosis. La información farmacológica explica que a una dosis de 1000 mg al día en pacientes con cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, los valores del estado de equilibrio (media  $\pm$  desviación estándar) de C<sub>máx</sub> fueron de 226  $\pm$  178 ng/ml, y los del AUC fueron de 1173  $\pm$  690 ng.h/ml. Un estudio cruzado de una sola dosis (1000 mg) de Zytiga en sujetos sanos encontró que la exposición sistémica de la abiraterona aumenta cuando Zytiga® se administra junto con las comidas. Específicamente, los valores de C<sub>máx</sub> y AUC  
40  $_{0-\infty}$  de la abiraterona fueron aproximadamente 7 y 5 veces más altos, respectivamente, cuando Zytiga® se administró con una comida de bajo contenido grasa (7 % de grasa, 300 calorías) y alrededor de 17 y 10 veces más, respectivamente, cuando Zytiga® se administró con una comida rica en grasas (57 % de grasa, 825 calorías).  
45

La publicación internacional WO 2013/164473 A1 describe una composición farmacéutica que comprende acetato de abiraterona, que presenta un efecto alimentario reducido y una mejor biodisponibilidad.

50 El documento de patente CN 102743393 A describe una composición medicinal que comprende acetato de abiraterona, un solubilizante, un aglutinante y un agente desintegrante y que se puede preparar en forma de comprimidos, gránulos o cápsulas. La composición se caracteriza porque el acetato de abiraterona y los materiales auxiliares hidrófilos se trituran en función de una proporción, y la velocidad de disolución y la biodisponibilidad del medicamento se mejoran de manera eficaz.

55 La publicación internacional WO 2014/009436 A1 describe una nanosuspensión de acetato de abiraterona o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma mismo, así como también, un método para su preparación.

La Agencia Europea de Medicamentos emitió un informe de evaluación para Zytiga (abiraterona) con el número de procedimiento EMEA/H/C/002321.

Compendio

5 La presente invención se define mediante la reivindicación independiente 1. Las reivindicaciones dependientes representan otras realizaciones de la invención.

La presente descripción presenta composiciones farmacéuticas, que incluyen formas de dosificación unitarias, las cuales comprenden acetato de abiraterona de partículas finas, así como métodos para producir y usar tales composiciones.

10 En diversas realizaciones, las partículas del acetato de abiraterona presentes en las composiciones farmacéuticas tienen una mediana del tamaño de partícula, que se determina sobre la base del volumen de partículas ([D<sub>50</sub>] o [D<sub>50</sub>] o [D50]), igual o menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm y 100 nm. En algunas realizaciones, la [D<sub>50</sub>] es igual o superior a 25 nm o 100 nm. En varias realizaciones, la [D<sub>50</sub>] está entre: 600 nm y 100 nm, 500 nm y 100 nm. La D<sub>[4,3]</sub> (diámetro medio en volumen) en varias realizaciones está entre: 700 nm y 100 nm, 600 nm y 100 nm, 500 nm y 100 nm 1000 nm y 200 nm, 900 nm y 200 nm, 800 nm y 200 nm, 700 nm y 200 nm. La [D<sub>90</sub>] ([D<sub>90</sub>] o D<sub>[90]</sub>) en varias realizaciones se ubica entre: 1000 nm y 300 nm, 1000 nm y 400 m, 1000 nm y 500 nm, 1000 nm y 600 nm, 1000 nm y 700 nm o 1000 nm y 800nm.

En las diversas realizaciones descritas en el presente documento, la [D90] es inferior a 1000 nm o inferior a 900 nm. En algunas realizaciones, la [D<sub>90</sub>] es de 1000 nm-600 nm, 900 nm-600 nm, 900 nm-700 nm o 900 nm y 800 nm.

20 En otra realización, el perfil de cristalinidad del acetato de abiraterona se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente: al menos el 50 % del acetato de abiraterona es cristalino; al menos el 60 % del acetato de abiraterona es cristalino; al menos el 70 % del acetato de abiraterona es cristalino; al menos el 75 % del acetato de abiraterona es cristalino; al menos el 85 % del acetato de abiraterona es cristalino; al menos el 90 % del acetato de abiraterona es cristalino; al menos el 95 % del acetato de abiraterona es cristalino y al menos el 98 % del acetato de abiraterona es cristalino. En algunas realizaciones, el perfil de cristalinidad del acetato de abiraterona es sustancialmente igual que el perfil de cristalinidad del acetato de abiraterona antes de que el material se sometiera al método tal como se lo describe en el presente documento.

25 En otra realización, el contenido amorfo del acetato de abiraterona se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente: menos del 50 % del acetato de abiraterona es amorfo; menos del 40 % del acetato de abiraterona es amorfo; menos del 30 % El acetato de abiraterona es amorfo; menos del 25 % del acetato de abiraterona es amorfo; menos del 15 % del acetato de abiraterona es amorfo; menos del 10 % del acetato de abiraterona es amorfo; menos del 5 % del acetato de abiraterona es amorfo y menos del 2 % del acetato de abiraterona es amorfo. En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona no tiene un aumento significativo en el contenido amorfo después de someter el material al método de molienda en seco descrito en el presente documento.

35 En algunas realizaciones, las nanopartículas de acetato de abiraterona se preparan moliendo en seco acetato de abiraterona con un compuesto de la molienda triturable y un agente facilitador. Puede haber componentes adicionales presentes durante la molienda y, junto con los diversos componentes presentes durante la molienda (con la excepción del acetato de abiraterona y los cuerpos para la molienda), se conocen como matriz de la molienda. La molienda produce partículas de acetato de abiraterona cuyo tamaño se ha reducido significativamente, las cuales se encuentran dispersas en la matriz de la molienda. Debido a que todos los componentes de la matriz de la molienda son farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse composiciones farmacéuticas utilizando la mezcla de acetato de abiraterona y la matriz de la molienda producida mediante la molienda. En algunos casos, se pueden agregar componentes farmacéuticamente aceptables adicionales a la mezcla de acetato de abiraterona y matriz de la molienda. En algunas realizaciones, la molienda en seco tiene lugar en presencia de cuerpos para la molienda.

40 En algunos casos, el acetato de abiraterona se muele con uno o más compuestos de la molienda triturables seleccionados entre los siguientes: lactosa (por ejemplo, monohidrato de lactosa o lactosa anhidra) y manitol y uno o más agentes facilitadores seleccionados entre lauril sulfato de sodio y povidona. En algunos casos, el acetato de abiraterona se muele con lactosa (por ejemplo, monohidrato de lactosa) y laurilsulfato de sodio. En algunos casos, durante la molienda en seco, el acetato de abiraterona puede estar presente en un porcentaje de 20-60 % (p/p), con un porcentaje de lactosa de hasta 80 % (p/p), un porcentaje de manitol de hasta un 80 % (p/p) y un porcentaje de povidona y de laurilsulfato de sodio, de cada uno (o de ambos) de 1-3 % (p/p).

45 En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona se muele en seco, en presencia de uno o más antioxidantes y/o uno o más agentes secuestrantes (es decir, un agente que pueda secuestrar iones, por ejemplo, los iones metálicos) además de al menos un compuesto de la molienda triturable y al menos un agente facilitador. Por lo tanto, puede haber uno o más de los siguientes: hidroxianisol butilado (BHA, por sus siglas en inglés), hidroxitolueno butilado (BHT, por sus siglas en inglés), ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido cítrico (por ejemplo, ácido cítrico anhidro) o mezclas de los mismos durante la molienda en seco. En algunos casos, tanto al menos un antioxidante como al menos un agente secuestrante están presentes durante la molienda. Durante la molienda, el ácido ascórbico, el ácido fumárico, el ácido tartárico y el ácido cítrico (por ejemplo, ácido cítrico anhidro) pueden

- 5 estar presentes en un porcentaje de 8 % o menos, sobre una base de p/p (por ejemplo, 5 %-0,1 %; 1 %-0,1 % o 0,2 % cada uno o en combinación), y el BHT y BHA pueden estar presentes en un porcentaje de 0,5 % o menos (por ejemplo, de 0,5 %-0,01 %; 0,1 %-0,08 %; 0,08 %-0,04 % o 0,05 % cada uno o en combinación). Se pueden agregar uno o más antioxidantes adicionales y/o uno o más agentes secuestrantes adicionales al material molido después de que se complete la molienda.
- La composición farmacéutica puede ser una forma de dosificación unitaria, tal como una cápsula o un comprimido, que contenga 10-400 mg de acetato de abiraterona (por ejemplo, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375 o 400 mg).
- 10 En el presente documento también se describe una composición para usar en el tratamiento de un paciente, que comprende administrar una dosis diaria de 900 mg a 50 mg de acetato de abiraterona (por ejemplo, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 225, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50 mg) en forma de una composición farmacéutica descrita en el presente documento (por ejemplo, administrando una o más unidades de una forma de dosificación unitaria descrita en este documento, que comprende acetato de abiraterona). La composición para usar también puede comprender un glucocorticoide, tal como prednisona, prednisolona o dexametasona. De un modo alternativo, la composición para usar puede comprender metilprednisolona (por ejemplo, a una dosis de 100 mg/día).
- 15 En algunos casos, para las formas de dosificación descritas en este documento, el  $AUC_{0-\infty}$  para una dosis única de una forma de dosificación descrita en este documento, cuando se administra con una comida de bajo contenido graso (7 % de grasa, 300 calorías) es 4 veces o menos (3 veces o menos, 2 veces o menos, 1,5 veces o menos) más alto que cuando se administra en ayunas.
- 20 En algunos casos, para las formas de dosificación descritas en este documento, el  $AUC_{0-\infty}$  para una dosis única de una forma de dosificación descrita en este documento, cuando se administra con una comida rica en grasas (57 % de grasa, 825 calorías) es 8 veces o menos (7 veces o menos, 5 veces o menos, 3 veces o menos, 2 veces o menos, 1,5 veces o menos) más alto que cuando se administra en ayunas.
- 25 En algunos casos, para las formas de dosificación descritas en este documento, la variación en la  $C_{m\acute{a}x}$  para una dosis única de una forma de dosificación descrita en este documento cuando se administra con una comida de bajo contenido graso (7 % de grasa, 300 calorías) es 6 veces o menos (5 veces o menos o 4 veces o menos, 3 veces o menos, 2 veces o menos, 1,5 veces o menos) más alto que cuando se administra en ayunas.
- 30 En algunos casos, para una dosis única de una forma de dosificación descrita en el presente documento, la variación en la  $C_{m\acute{a}x}$ , cuando se administra con una comida rica en grasas (57 % de grasa, 825 calorías) es 15 veces o menos (13 veces o menos, 11 veces o menos, 9 veces o menos o 7 veces o menos, 5 veces o menos, 3 veces o menos, 2 veces o menos, 1,5 veces o menos) mayor que cuando se administra en ayunas.
- 35 Cuando se probó en 900 ml de tampón de fosfato, a pH de 4,5 (SLS al 0,1 %), utilizando el aparato USP II a 75 rpm, la velocidad de disolución de un comprimido que contiene 100 mg de acetato de abiraterona (o 100 mg de la porción de acetato de abiraterona de un comprimido que contiene más de 100 mg de acetato de abiraterona, por ejemplo, la mitad de un comprimido que contiene 200 mg) fue tal que al menos el 90 % o al menos el 95 % del acetato de abiraterona se disolvió en 20 minutos o menos (por ejemplo, en 19 minutos o menos, 18 minutos o menos, 17 minutos o menos, 16 minutos o menos, 15 minutos o menos, 14 minutos o menos, 13 minutos o menos, 11 minutos o menos, 9 minutos o menos). En los casos en que el comprimido contenga más o menos de 100 mg de acetato de abiraterona, la velocidad de disolución indicada es para una fracción de un comprimido más grande (o un múltiplo de un comprimido más pequeño) que proporcione 100 mg de acetato de abiraterona.
- 40 En algunos casos, al menos el 90 % o al menos el 95 % del acetato de abiraterona se disuelve en 20 minutos o menos (por ejemplo, en 19 minutos o menos, 18 minutos o menos, 17 minutos o menos, 16 minutos o menos, 15 minutos o menos, 14 minutos o menos, 13 minutos o menos, 11 minutos o menos, 9 minutos o menos) después del almacenamiento durante 4 semanas o más (por ejemplo, 8 semanas o 12 semanas) a 25 °C, a 60 % de humedad relativa. En algunos casos, al menos el 95 % del acetato de abiraterona se disuelve en 15 minutos o menos (por ejemplo, en 14 minutos o menos, 13 minutos o menos, 11 minutos o menos, 9 minutos o menos) después del almacenamiento durante 3 semanas o más (por ejemplo, 6 semanas o 9 semanas) a 40 °C a 75 % de humedad relativa. También en este escenario, en aquellos casos en los que el comprimido contenga más o menos de 100 mg de acetato de abiraterona, la velocidad de disolución indicada es para una fracción de un comprimido más grande (o múltiplo de un comprimido más pequeño) que proporcione 100 mg de acetato de abiraterona.
- 45 En ciertas realizaciones, en las pruebas farmacocinéticas comparativas con Zytiga®, una composición de acetato de abiraterona de la descripción muestra menos variabilidad que la composición convencional. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el coeficiente de variación observado para una composición farmacéutica descrita en este documento en una o más de las siguientes:  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC(0-t)$  y  $AUC(0-\infty)$  será menor que el 50 %, menor que el 40 %, menor que 30 %, menor que el 25 % o menor que el 20 %. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento muestra menos variabilidad en la concentración plasmática promedio, en cualquier momento dado después de la administración en relación, por ejemplo, con Zytiga®.
- 55

En algunos casos, la dureza de los comprimidos de abiraterona se ubica entre 100 N y 170 N (por ejemplo, de 110 N a 160 N).

5 En algunas realizaciones, el aparato de molienda en seco es un molino seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: molinos "attritor" (horizontales o verticales), molinos de nutación, molinos de torre, molinos de perlas, molinos planetarios, molinos vibratorios, molinos vibratorios excéntricos, molinos de bolas de tipo dependiente de la gravedad, molinos de barras, molinos de rodillos y molinos trituradores. En algunas realizaciones, los cuerpos para la molienda dentro del aparato de molienda son agitados mecánicamente por 1, 2 o 3 ejes giratorios. Con preferencia, el método está configurado para producir el acetato de abiraterona de una manera continua. Los cuerpos para la molienda pueden estar formados por un material seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: cerámicas, vidrios, aceros, polímeros, ferromagnéticos y metales, así como también, otros materiales adecuados. En algunas realizaciones, los cuerpos para la molienda son bolas de acero, que tienen un diámetro seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: entre 1 y 20 mm, entre 2 y 15 mm y entre 3 y 10 mm. En diversas realizaciones del método de molienda en seco, los cuerpos para la molienda son bolas de óxido de circonio, que tienen un diámetro seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: entre 1 y 20 mm, entre 2 y 15 mm y entre 3 y 10 mm. En otra realización, el período de molienda es un intervalo seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: entre 10 minutos y 2 horas, entre 10 minutos y 90 minutos, entre 10 minutos y 1 hora, entre 10 minutos y 45 minutos, entre 10 minutos y 30 minutos, entre 5 minutos y 30 minutos, entre 5 minutos y 20 minutos, entre 2 minutos y 10 minutos, entre 2 minutos y 5 minutos, entre 1 minutos y 20 minutos, entre 1 minuto y 10 minutos, y entre 1 minuto y 5 minutos.

20 Matrices de la molienda adicionales y agentes facilitadores.

En otra realización, la matriz de la molienda es un material único o es una mezcla de dos o más materiales en cualquier proporción. En algunas realizaciones, el material único o una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente: manitol, sorbitol, Isomalt, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitol, ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa y maltodextrinas. En algunas realizaciones, el material único o la mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente: dextrina, inulina, dextratos, povidona, almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de papas, almidón de papas, otras harinas y almidones, leche en polvo, leche descremada en polvo, otros sólidos lácteos y derivados, harina de soja, soja molida u otros productos de soja, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina basada en materiales comezclados, almidón pregelatinizado (parcialmente) gelatinizado, HPMC, CMC, HPC, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, acetato de sodio, ascorbato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfato de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasa, cloruro de potasio, hidrogeno sulfato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, carbonatos de hidrógeno, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmica, alúmina, dióxido de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, materiales basados en arcilla o silicatos de aluminio, laurilsulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetil-sulfato de sodio, cetostearyl sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal sódica de N-laurilsarcosina, monoestearato de glicerilo, glicerol diestearato palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB [bromuro de cetiltrimetilamonio, por sus siglas en inglés], CTAC [cloruro de cetiltrimetilamonio, por sus siglas en inglés], cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407 polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil-éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetostearylíco, macrogel 15 hidroxistearato, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, palmitato de sacarosa, estearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, laurato de sodio, ácido glicocólico, glicolato de sodio, ácido cólico, colato de sodio, desoxicolato de sodio, ácido desoxicólico, taurocolato de sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de la soja, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, condensado de alquil naftalensulfonato de sodio /mezcla de lignosulfonato, dodecylbencensulfonato de sodio, diisopropil naftalensulfonato, diestearato de eritritol, condensado de naftalensulfonato formaldehído, etoxilato de nonilfenol (poe-30), etoxilato de triestirilfenol, polioxietileno (15) seboalquilaminas, alquil naftalensulfonato de sodio, condensado de alquil naftalensulfonato de sodio, sulfonato de alquilbenceno, isopropil naftalensulfonato de sodio, metil-naftalen-formaldehído sulfonato de sodio, n-butyl naftalensulfonato de sodio, etoxilato de alcohol tridecílico (poe-18), éster de trietanolamina isodecanol fosfato, éster de trietanolamina triestirilfosfato, sulfato de triestirilfenol etoxilato, bis(2-hidroxiethyl)seboalquilaminas.

En algunas realizaciones, la concentración de la matriz de la molienda única (o primera matriz de la molienda) se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente: 5-99 % p/p, 10-95 % p/p, 15-85 % p/p, 20-80 % p/p, 25-75 % p/p, 30-60 % p/p, 40-50 % p/p. En algunas realizaciones, la concentración de la segunda matriz de la molienda o matriz

de la molienda posterior se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente: 5-50 % p/p, 5-40 % p/p, 5-30 % p/p, de 5-20 % p/p, 10-40 % p/p, 10-30 % p/p, 10-20 % p/p, 20-40 % p/p o 20-30 % p/p o, si el segundo material o el material subsiguiente es un tensioactivo o polímero soluble en agua, la concentración se selecciona entre 0,1-10 % p/p; 0,1-5 % p/p; 0,1-2,5 % p/p; 0,1-2 % p/p; 0,1-1 %; 0,5-5 % p/p; 0,5-3 % p/p; 0,5-2 % p/p; 0,5-1,5 %; 0,5-1 % p/p; de 0,75-1,25 % p/p; 0,75-1 % y 1 % p/p.

En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona se muele en presencia de lo siguiente:

(a) Monohidrato de lactosa o monohidrato de lactosa combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: xilitol; lactosa anhidra; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato trisódico; ácido D,L-málico; pentan-sulfato de sodio; octadecil-sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice ahumada Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de sulfato de alquilo con una longitud de cadena de entre C5 y C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 76700, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 407, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 338, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, condensado de alquil naftalen-sulfonato/mezcla de lignosulfonato; sulfonato de dodecilbenceno cálcico (ramificado); diisopropil naftalensulfonato; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencenosulfónicos lineales y ramificados; condensado de naftalen-sulfonato formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; ésteres de fosfato, etoxilato de triestirilfenol, ácido libre; polioxietilen (15) seboalquilaminas; alquilnaftalen-sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen-sulfonato de sodio; alquilbencen-sulfonato de sodio; isopropil naftalen-sulfonato de sodio; metil-naftaleno de sodio; sulfonato de formaldehído; sal sódica de n-butil naftalen-sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster de trietanolamina isodecanol fosfato; éster de trietanolamina triestirilfosfato; sulfato de triestirilfenol etoxilato; bis (2-hidroxietyl)seboalquilaminas.

(b) Lactosa anhidra o lactosa anhidra combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: monohidrato de lactosa; xilitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato trisódico; ácido D,L-málico; pentan-sulfato de sodio; octadecil-sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice ahumada Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de sulfato de alquilo con una longitud de cadena de entre C5 y C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 407, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 338, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, condensado de alquil naftalen-sulfonato/mezcla de lignosulfonato; sulfonato de dodecilbenceno cálcico (ramificado); naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencenosulfónicos lineales y ramificados; condensado de naftalen-sulfonato formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; ésteres de fosfato, etoxilato de triestirilfenol, ácido libre; polioxietilen (15) seboalquilaminas; alquilnaftalen-sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen-sulfonato de sodio; alquilbencen-sulfonato de sodio; isopropil naftalen-sulfonato de sodio; metil-naftaleno de sodio; sulfonato de formaldehído; sal sódica de n-butil naftalen-sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster de trietanolamina isodecanol fosfato; éster de trietanolamina triestirilfosfato; sulfato de triestirilfenol etoxilato; Bis (2-hidroxietyl) seboalquilaminas.

(c) Manitol o manitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: monohidrato de lactosa; xilitol; lactosa anhidra; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato trisódico; ácido D,L-málico; pentan-sulfato de sodio; octadecil-sulfato de sodio; Brij 700; Brij76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice ahumada Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de sulfato de alquilo con una longitud de cadena de entre C5 y C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 407, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 338, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, condensado de alquil naftalen-sulfonato/mezcla de lignosulfonato; sulfonato de dodecilbenceno cálcico (ramificado); naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencenosulfónicos lineales y ramificados; condensado de naftalen-sulfonato formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; ésteres de fosfato, etoxilato de triestirilfenol, ácido libre; Polioxietilen (15) seboalquilaminas; alquilnaftalen-sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen-sulfonato de sodio; alquilbencen-sulfonato de sodio; isopropil naftalen-sulfonato de sodio; metil-naftaleno de sodio; sulfonato de formaldehído; sal sódica de n-butil naftalen-sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster de trietanolamina isodecanol fosfato; éster de trietanolamina triestirilfosfato; sulfato de triestirilfenol etoxilato; Bis (2-hidroxietyl) seboalquilaminas.

(d) Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato trisódico; ácido D,L-málico; pentan-sulfato de sodio; octadecil-sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-

40-estearato; sílice ahumada Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de sulfato de alquilo con una longitud de cadena de entre C5 y C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 407, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 338, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, condensado de alquil naftalen-sulfonato/mezcla de lignosulfonato; sulfonato de dodecilbenceno cálcico (ramificado); naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencenosulfónicos lineales y ramificados; condensado de naftalen-sulfonato formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; ésteres de fosfato, etoxilato de triestirilfenol, ácido libre; Polioxietilen (15) seboalquilaminas; alquilnaftalen-sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen-sulfonato de sodio; alquilbencen-sulfonato de sodio; isopropil naftalen-sulfonato de sodio; metil-naftaleno de sodio; sulfonato de formaldehído; sal sódica de n-butil naftalen-sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster de trietanolamina isodecanol fosfato; éster de trietanolamina triestirilfosfato; sulfato de triestirilfenol etoxilato; Bis (2-hidroxietil) seboalquilaminas.

(e) Glucosa o glucosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato trisódico; ácido D,L-málico; pentan-sulfato de sodio; octadecil-sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauoil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice ahumada Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de sulfato de alquilo con una longitud de cadena de entre C5 y C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 407, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 338, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, condensado de alquil naftalen-sulfonato/mezcla de lignosulfonato; sulfonato de dodecilbenceno cálcico (ramificado); naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencenosulfónicos lineales y ramificados; condensado de naftalen-sulfonato formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; ésteres de fosfato, etoxilato de triestirilfenol, ácido libre; Polioxietilen (15) seboalquilaminas; alquilnaftalen-sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen-sulfonato de sodio; alquilbencen-sulfonato de sodio; isopropil naftalen-sulfonato de sodio; metil-naftaleno de sodio; sulfonato de formaldehído; sal sódica de n-butil naftalen-sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster de trietanolamina isodecanol fosfato; éster de trietanolamina triestirilfosfato; sulfato de triestirilfenol etoxilato; Bis (2-hidroxietil) seboalquilaminas.

(f) Cloruro de sodio o cloruro de sodio combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato trisódico; ácido D,L-málico; pentan-sulfato de sodio; octadecil-sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauoil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice ahumada Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de sulfato de alquilo con una longitud de cadena de entre C5 y C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 407, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 338, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, condensado de alquil naftalen-sulfonato/mezcla de lignosulfonato; sulfonato de dodecilbenceno cálcico (ramificado); naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencenosulfónicos lineales y ramificados; condensado de naftalen-sulfonato formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; ésteres de fosfato, etoxilato de triestirilfenol, ácido libre; Polioxietilen (15) seboalquilaminas; alquilnaftalen-sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen-sulfonato de sodio; alquilbencen-sulfonato de sodio; isopropil naftalen-sulfonato de sodio; metil-naftaleno de sodio; sulfonato de formaldehído; sal sódica de n-butil naftalen-sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster de trietanolamina isodecanol fosfato; éster de trietanolamina triestirilfosfato; sulfato de triestirilfenol etoxilato; Bis (2-hidroxietil) seboalquilaminas.

(g) xilitol o xilitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato trisódico; ácido D,L-málico; pentan-sulfato de sodio; octadecil-sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauoil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice ahumada Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de sulfato de alquilo con una longitud de cadena de entre C5 y C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 407, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 338, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, condensado de alquil naftalen-sulfonato/mezcla de lignosulfonato; sulfonato de dodecilbenceno cálcico (ramificado); naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencenosulfónicos lineales y ramificados; condensado de naftalen-sulfonato formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; ésteres de fosfato, etoxilato de triestirilfenol, ácido libre; Polioxietilen (15) seboalquilaminas; alquilnaftalen-sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen-sulfonato de sodio; alquilbencen-sulfonato de sodio; isopropil naftalen-sulfonato de sodio; metil-naftaleno de sodio; sulfonato de

formaldehído; sal sódica de n-butil naftalen-sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster de trietanolamina isodecanol fosfato; éster de trietanolamina triestirilfosfato; sulfato de triestirilfenol etoxilato; Bis (2-hidroxietyl) seboalquilaminas.

5 (h) Ácido tartárico o ácido tartárico combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; dihidrato de citrato trisódico; ácido D,L-málico; pentan-sulfato de sodio; octadecil-sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauoil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice ahumada Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de sulfato de alquilo con una longitud de cadena de entre C5 y C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 407, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 338, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, condensado de alquil naftalen-sulfonato/mezcla de lignosulfonato; sulfonato de dodecilbenceno cálcico (ramificado); naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencenosulfónicos lineales y ramificados; condensado de naftalen-sulfonato formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; ésteres de fosfato, etoxilato de triestirilfenol, ácido libre; Polioxietilen (15) seboalquilaminas; alquilnaftalen-sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen-sulfonato de sodio; alquilbencen-sulfonato de sodio; isopropil naftalen-sulfonato de sodio; metil-naftaleno de sodio; sulfonato de formaldehído; sal sódica de n-butil naftalen-sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster de trietanolamina isodecanol fosfato; éster de trietanolamina triestirilfosfato; sulfato de triestirilfenol etoxilato; Bis (2-hidroxietyl) seboalquilaminas.

(i) Celulosa microcristalina o celulosa microcristalina combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: monohidrato de lactosa; xilitol; lactosa anhidra; manitol; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato trisódico; ácido D,L-málico; pentan-sulfato de sodio; octadecil-sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauoil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice ahumada Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de sulfato de alquilo con una longitud de cadena de entre C5 y C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 407, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 338, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, condensado de alquil naftalen-sulfonato/mezcla de lignosulfonato; sulfonato de dodecilbenceno cálcico (ramificado); naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencenosulfónicos lineales y ramificados; condensado de naftalen-sulfonato formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; ésteres de fosfato, etoxilato de triestirilfenol, ácido libre; Polioxietilen (15) seboalquilaminas; alquilnaftalen-sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen-sulfonato de sodio; alquilbencen-sulfonato de sodio; isopropil naftalen-sulfonato de sodio; metil-naftaleno de sodio; sulfonato de formaldehído; sal sódica de n-butil naftalen-sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster de trietanolamina isodecanol fosfato; éster de trietanolamina triestirilfosfato; sulfato de triestirilfenol etoxilato; Bis (2-hidroxietyl) seboalquilaminas.

40 (j) Caolín combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: monohidrato de lactosa; xilitol; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato trisódico; ácido D,L-málico; pentan-sulfato de sodio; octadecil-sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauoil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice ahumada Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de sulfato de alquilo con una longitud de cadena de entre C5 y C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 407, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 338, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, condensado de alquil naftalen-sulfonato/mezcla de lignosulfonato; sulfonato de dodecilbenceno cálcico (ramificado); naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbencenosulfónicos lineales y ramificados; condensado de naftalen-sulfonato formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; ésteres de fosfato, etoxilato de triestirilfenol, ácido libre; Polioxietilen (15) seboalquilaminas; alquilnaftalen-sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen-sulfonato de sodio; alquilbencen-sulfonato de sodio; isopropil naftalen-sulfonato de sodio; metil-naftaleno de sodio; sulfonato de formaldehído; sal sódica de n-butil naftalen-sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster de trietanolamina isodecanol fosfato; éster de trietanolamina triestirilfosfato; sulfato de triestirilfenol etoxilato; Bis (2-hidroxietyl) seboalquilaminas.

60 (k) Talco combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: monohidrato de lactosa; xilitol; lactosa anhidra; manitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; dihidrato de citrato trisódico; ácido D,L-málico; pentan-sulfato de sodio; octadecil-sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauoil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice ahumada Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de sulfato de alquilo con una longitud de cadena de entre C5 y C18; polivinil pirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y



PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 407, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 338, laurilsulfato de sodio y Poloxámero 188; Poloxámero 407, Poloxámero 338, Poloxámero 188, condensado de alquil naftalen-sulfonato/mezcla de lignosulfonato; sulfonato de dodecibenceno cálcico (ramificado); naftalensulfonato de diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecibencenosulfónicos lineales y ramificados; condensado de naftalen-sulfonato formaldehído; etoxilato de nonilfenol, POE-30; ésteres de fosfato, etoxilato de triestirilfenol, ácido libre; Polioxietileno (15) seboalquilaminas; alquilnaftalen-sulfonato de sodio; condensado de alquil naftalen-sulfonato de sodio; alquilbencenosulfonato de sodio; isopropil naftalen-sulfonato de sodio; metil-naftaleno de sodio; sulfonato de formaldehído; sal sódica de n-butil naftalen-sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster de trietanolamina isodecanol fosfato; éster de trietanolamina triestirilfosfato; sulfato de triestirilfenol etoxilato; Bis (2-hidroxietil) seboalquilaminas.

En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona se muele en seco con uno o más materiales adicionales, que se seleccionan del grupo que consiste en un material que es "considerado generalmente seguro" (GRAS, por sus siglas en inglés) para productos farmacéuticos.

En algunas realizaciones, la molienda en seco del acetato de abiraterona tiene lugar en presencia de un agente facilitador o de una combinación de agentes facilitadores. En algunas realizaciones, el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente: sílice coloidal, un tensioactivo, un polímero, un ácido esteárico y sus derivados. En algunas realizaciones, el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente: polioxietileno-alquiléteres, polioxietilenoésteres, polietilenglicoles (PEG), poloxámeros, poloxaminas, tensioactivos basados en sarcosina, polisorbatos, alcoholes alifáticos, alquil- y aril-sulfatos, alquil- y aril-poliéter sulfonatos y otros tensioactivos de sulfato, tensioactivos basados en trimetilamonio, lecitina y otros fosfolípidos, sales biliares, derivados aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, ésteres de ácido graso de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, alquil-glucopiranosidos, alquil-maltopiranosidos, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ácidos alquilbencenosulfónicos, ácidos alquiléter-carboxílicos, ésteres de alquil- y aril-fosfato, ésteres de alquil- y aril-sulfato, ácidos alquil- y aril-sulfónicos, ésteres de alquil-fenolfosfato, ésteres de alquil- y aril-sulfatos, alquil- y aril-fosfatos, polisacáridos de alquilo, etoxilatos de alquilamina, condensados de alquil-naftalen-sulfonatos formaldehído, sulfosuccinatos, lignosulfonatos, etoxilatos de alcohol cetio-oleílico, naftalen-sulfonatos condensados, dialquil- y alquil-naftalen-sulfonatos, dialquil-sulfosuccinatos, nonilfenoles etoxilados, glicolésteres de etileno, alcoxilatos de alcohol graso, seboalquilaminas hidrogenadas, mono-alquil sulfosuccinatos, nonil fenol-etoxilatos, oleil N-metil-taurato de sodio, seboalquilaminas, ácidos dodecibencenosulfónicos lineales y ramificados.

En algunas realizaciones, el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente: lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetilsulfato de sodio, cetioestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal sódica de N-laurilsarcosina, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo de diestearato de glicerol, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, cetrimid, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407 polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil-éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil 40, aceite de ricino polioxil 60, aceite de ricino polioxil 100, aceite de ricino polioxil 200, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, aceite de ricino hidrogenado polioxil 100, aceite de ricino hidrogenado polioxil 200, alcohol cetioestearílico, macrogel 15 hidroxistearato, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, palmitato de sacarosa, estearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, laurato de sacarosa, ácido glicocólico, glicolato de sodio, ácido cólico, colato de sodio, desoxicolato de sodio, ácido desoxicólico, taurocolato de sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de la soja, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, condensado de alquilnaftalen-sulfonato/mezcla de lignosulfonato, dodecibencenosulfonato de sodio, diisopropil naftalensulfonato, diestearato de eritritol, condensado de naftalensulfonato formaldehído, etoxilato de nonilfenol (poe-30), etoxilato de triestirilfenol, polioxietileno (15) seboalquilaminas, alquil naftalensulfonato de sodio, condensado de alquil naftalensulfonato de sodio, alquilbencenosulfonato de sodio, isopropil-naftalen-sulfonato de sodio, metil- naftalen-formaldehído sulfonato de sodio, n-butil naftalensulfonato de sodio, etoxilato de alcohol tridecílico (poe-18), éster de trietanolamina isodecanol fosfato, éster de trietanolamina triestirilfosfato, sulfato de triestirilfenol etoxilato, bis(2-hidroxietil)seboalquilaminas.

En algunas realizaciones, el agente facilitador se selecciona de la lista de: polivinilpirrolidonas (PVP), alcohol polivinílico, polímeros basados en ácido acrílico y copolímeros de ácido acrílico.

En algunas realizaciones, el agente facilitador tiene una concentración durante la molienda en seco seleccionada del grupo que consiste en lo siguiente: 0,1-10 % p/p; 0,1-5 % p/p; 0,1-2,5 % p/p; de 0,1-2 % p/p; 0,1-1 %, 0,5-5 % p/p; 0,5-3 % p/p; 0,5-2 % p/p; 0,5-1,5 %, 0,5-1 % p/p; de 0,75-1,25 % p/p; 0,75-1 % y 1 % p/p.

En algunas realizaciones, se usa un agente facilitador o se usa una combinación de agentes facilitadores durante la molienda en seco. En algunas realizaciones, el agente facilitador se añade durante la molienda en seco. En algunas realizaciones, el agente facilitador se añade a la molienda en seco en un momento seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: con el 1-5 % del tiempo total de molienda restante, con el 1-10 % del tiempo total de

molienda restante, con el 1-20 % del tiempo total de molienda restante, con el 1-30 % del tiempo total de molienda restante, con el 2-5 % del tiempo total de molienda restante, con el 2-10 % del tiempo total de molienda restante, con el 5-20 % del tiempo total de molienda restante y con el 5-20 % del tiempo total de molienda restante.

5 Las razones para incluir agentes facilitadores incluyen, aunque de manera no taxativa, proporcionar una mejor dispersabilidad, control de la aglomeración, la liberación o retención de las partículas activas de la matriz de suministro. Los ejemplos de agentes facilitadores incluyen, aunque de manera no taxativa: laurilsulfato de sodio, PVP reticulado (crospovidona), carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa sódica), glicolato de almidón sódico, povidona (PVP), Povidona K12, Povidona K17, Povidona K25, Povidona K29/32 y Povidona K30, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, estearil lactilato de sodio, 10 estearato de zinc, estearato de sodio o estearato de litio, otros ácidos grasos en estado sólido, como ácido oleico, ácido laúrico, ácido palmítico, ácido erúico, ácido, ácido behénico o derivados (como ésteres y sales), aminoácidos como leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina, aspartamo o acesulfamo K.

15 En otro aspecto, la descripción incluye una composición para su uso en un método para tratar a un ser humano que necesite dicho tratamiento, que comprende la etapa de administrar al ser humano una cantidad eficaz de una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. La composición para usar también puede comprender un glucocorticoide, por ejemplo, predisona, dexametasona o prednisolona (por ejemplo, a una dosis de 5 mg, dos veces al día). De un modo alternativo, la composición para usar puede comprender metilprednisolona. La composición para usar también puede comprender otros agentes quimioterapéuticos u otros agentes para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, 20 cáncer de próstata).

La descripción también incluye un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, el cáncer de mama metastásico) y el cáncer de ovario (por ejemplo, el cáncer de ovario epitelial), utilizando una composición descrita en el presente documento.

25 En otro aspecto, la descripción comprende el uso de una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un ser humano que necesita dicho tratamiento.

30 En otro aspecto, la descripción comprende un método para fabricar una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, que comprende la etapa de combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende acetato de abiraterona, preparada mediante un método descrito en el presente documento, o una composición como se describe en el presente documento, junto con uno de los siguientes: un diluyente, un lubricante, un excipiente, un desintegrante, un agente humectante y un vehículo, para producir una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

35 Los expertos en la técnica apreciarán que la descripción que se detalla en el presente documento es susceptible de variaciones y modificaciones distintas de las detalladas específicamente. Debe entenderse que la descripción incluye todas estas variaciones y modificaciones. La descripción también incluye la totalidad de las etapas, las características, las composiciones y los materiales mencionados o indicados en la memoria descriptiva, ya sea en forma individual o colectiva, así como todas y cualquiera de las combinaciones o dos cualesquiera o más de las etapas o características.

40 La presente descripción no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en el presente documento, cuyo mero propósito es el de la ejemplificación. Los productos, las composiciones y los métodos equivalentes desde el punto de vista funcional están claramente comprendidos en el alcance de la descripción, según se la explica en este documento.

45 La descripción detallada en este documento puede incluir uno o más intervalos de valores (por ejemplo, tamaño, concentración, etc.). Se entenderá que un intervalo de valores incluye todos los valores comprendidos dentro del intervalo, incluidos los valores que definen el intervalo y los valores adyacentes al intervalo que llevan al mismo resultado o sustancialmente al mismo resultado que los valores inmediatamente adyacentes a ese valor que define el límite de tal intervalo.

La inclusión no constituye una admisión de que cualquiera de las referencias constituye un estado de la técnica o es parte del conocimiento general común de quienes trabajan en el campo al que se refiere esta descripción.

50 En toda esta memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprender" o variaciones, como "comprende/n" o "que comprende/n", se entenderá que implica la inclusión de un número entero o un grupo de números enteros indicado, pero no la exclusión de ningún otro número entero o grupo de números enteros. También se observa que en esta descripción y, particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, términos tales como "comprende", "comprendido", "que comprende/n" y similares pueden tener el significado que se 55 le atribuye en la ley de Patentes de los EE. UU.; por ejemplo, pueden significar "incluye", "incluido", "que incluye/n" y similares.

5 La “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en este documento con respecto a los métodos de tratamiento y, en particular, a la dosificación del fármaco, significa la dosificación que proporciona la respuesta farmacológica específica para la cual el fármaco se administra en un número significativo de sujetos que necesitan dicho tratamiento. Se destaca que la “cantidad terapéuticamente eficaz”, administrada a un sujeto particular en un caso particular, no siempre será eficaz en el tratamiento de las enfermedades descritas en el presente documento, aun cuando dicha dosis sea considerada como una “cantidad terapéuticamente eficaz” por los expertos en la técnica. Debe entenderse, además, que las dosis de fármaco se miden, en casos particulares, como dosis orales, o con referencia a los niveles de fármaco medidos en sangre.

10 La definición del término “inhibir” incluye su significado generalmente aceptado, que abarca prohibir, prevenir, restringir y disminuir, detener o revertir el avance o la gravedad, y dicha acción en un síntoma resultante. En tal sentido, la presente descripción incluye tanto la administración terapéutica médica como la profiláctica, según sea apropiado.

15 La frase “matriz de la molienda” se define como cualquier sustancia con la que un material biológicamente activo puede estar combinado o se combina con acetato de abiraterona y se muele con él. Las expresiones “matriz de comolienda” y “matriz” son sinónimos de “matriz de la molienda”.

A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera lo contrario, debe entenderse que la frase “moler en seco” o variaciones tales como “molienda en seco”, se refieren a la molienda por lo menos en ausencia sustancial de líquidos o fluidos. Si hay líquidos presentes, lo están en cantidades tales que el contenido de la molienda conserva las características de un polvo seco.

20 “Fluido” significa un polvo que tiene características físicas que lo hacen adecuado para su posterior procesamiento utilizando equipos típicos, empleados para la fabricación de composiciones y formulaciones farmacéuticas.

25 Otras definiciones para los términos seleccionados empleados aquí se pueden encontrar dentro de la explicación detallada de la descripción y las mismas se aplican en toda su extensión. A menos que se defina lo contrario, todos los demás términos científicos y técnicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la descripción.

30 El término “triturable” significa que la matriz de la molienda es capaz de reducirse de tamaño en las condiciones de molienda en seco del método de la descripción. En una realización de la descripción, la matriz de la molienda triturada es de un tamaño de partícula comparable al acetato de abiraterona. En otra realización de la descripción, el tamaño de partícula de la matriz se reduce sustancialmente, aunque no es tan pequeño como el acetato de abiraterona.

Otras definiciones para los términos seleccionados empleados aquí se pueden encontrar dentro de la explicación detallada de la descripción y las mismas se aplican en toda su extensión. A menos que se defina lo contrario, todos los demás términos científicos y técnicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la descripción.

35 Otros aspectos y ventajas de la descripción resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de una revisión de la descripción que sigue.

#### Dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra la distribución de tamaños del acetato de abiraterona en una composición de acetato de abiraterona molida del ejemplo 1 y acetato de abiraterona sin moler.

40 La figura 2 es un gráfico que representa la disolución del acetato de abiraterona en una composición de acetato de abiraterona molida del ejemplo 1 y acetato de abiraterona sin moler.

La figura 3 es un gráfico que representa la disolución del acetato de abiraterona en una composición de acetato de abiraterona molida del ejemplo 3 y acetato de abiraterona sin moler.

45 La figura 4 es un gráfico que representa la distribución de tamaños del acetato de abiraterona en una composición de acetato de abiraterona molida del ejemplo 1 y acetato de abiraterona sin moler.

La figura 5A es un gráfico que muestra las impurezas detectadas a lo largo del tiempo, en el DPI (intermedio del producto farmacéutico, por sus siglas en inglés) molido.

La figura 5B es un gráfico que muestra las impurezas detectadas a lo largo del tiempo, en comprimidos que contienen el DPI molido.

50 La figura 6 es un gráfico que muestra la velocidad de disolución de los comprimidos que contienen acetato de abiraterona en polvo fino.

La figura 7 es un gráfico que muestra la velocidad de disolución de un comprimido que contiene acetato de abiraterona en polvo fino y un comprimido que contiene acetato de abiraterona convencional.

Explicación detallada de la descripción

Tamaño de partícula

5 Existe una amplia gama de técnicas que se pueden utilizar para caracterizar el tamaño de partícula de un material. Entre estas diversas técnicas, hay dos tipos de mediciones que son los más utilizados. La espectroscopía de correlación de fotones (PCS, por sus siglas en inglés), también conocida como “dispersión dinámica de la luz” (DLS, por sus siglas en inglés), se usa comúnmente para medir partículas con un tamaño inferior a 10 micras. Por lo  
10 general, esta medición produce un radio hidrodinámico equivalente a menudo expresado como el tamaño promedio de una distribución numérica. La otra medida de tamaño de partícula común es la difracción láser que se usa comúnmente para medir un tamaño de partícula de 100 nm a 2000 micras. Esta técnica calcula una distribución del volumen de partículas esféricas equivalentes, que puede expresarse utilizando descriptores como la mediana del tamaño de partícula o el % de partículas en un tamaño determinado.

15 Para las mediciones realizadas utilizando un instrumento de espectroscopía de fotocorrelación, o un método equivalente conocido en la técnica, el término “tamaño de partícula promedio en número” se define como el diámetro de partícula promedio, según se determina en una base numérica.

20 Para las mediciones realizadas utilizando una difracción láser, la frase “mediana del tamaño de partícula” se define como la mediana del diámetro de partícula según se determina sobre la base de un volumen de partículas esféricas equivalente. Cuando se usa el término mediana, se entiende que describe el tamaño de partícula que divide a la población en la mitad, de manera que el 50 % de la población sobre una base de volumen es mayor o menor que este tamaño. La mediana del tamaño de partícula se expresa como:  $[D_{50}]$  o  $D_{[50]}$  o  $[D50]$ ,  $D50$  o  $D(0,50)$  o  $D[0,5]$  o similar. Tal como se usa en el presente documento  $[D_{50}]$  o  $D_{[50]}$  o  $[D50]$ ,  $D50$  o  $D(0,50)$  o  $D[0,5]$  o similar se interpretará como la mediana del tamaño de partícula.

25 La frase “ $D_x$  de la distribución del tamaño de partícula” se refiere al  $x^{\text{ésimo}}$  percentil de la distribución sobre una base de volumen; por lo tanto,  $D_{90}$  se refiere al nonagésimo percentil (90),  $D_{95}$  se refiere al nonagésimo quinto percentil (95) y así sucesivamente. Tomando  $D_{90}$  como ejemplo, a menudo se puede expresar como  $[D_{90}]$  o  $D_{[90]}$  o  $[D90]$ , o  $D(0,90)$  o  $D[0,9]$ . Con respecto a la mediana del tamaño de partícula y  $D_x$ , una  $D$  mayúscula o una  $d$  minúscula son sinónimos y tienen el mismo significado. Otra forma comúnmente utilizada para describir una distribución de tamaño  
30 de partícula medida por difracción láser, o un método equivalente conocido en la técnica, consiste en describir qué % de una distribución está por debajo o por encima de un tamaño designado. El término “porcentaje menor que” también expresada como “% <” se define como el porcentaje, en volumen, de una distribución de tamaño de partícula que está por debajo de un tamaño designado —por ejemplo, el % <1000 nm. La frase “porcentaje mayor que” también expresada como “% >” se define como el porcentaje, en volumen, de una distribución de tamaño de partícula que está por encima de un tamaño designado, por ejemplo, %> 1000 nm.

35 Para muchos de los materiales sujetos a los métodos de esta descripción, el tamaño de partícula se puede medir fácilmente. Cuando el material activo tiene es poco soluble en agua y la matriz en la que se muele tiene una buena solubilidad en agua, el polvo puede dispersarse simplemente en un disolvente acuoso. En este escenario, la matriz se disuelve dejando el material activo disperso en el disolvente. Esta suspensión puede medirse mediante técnicas como PCS o difracción láser.

40 Los métodos adecuados para medir un tamaño de partícula exacto, donde el material activo tiene una solubilidad acuosa sustancial o la matriz tiene baja solubilidad en un dispersante basado en agua se describen a continuación.

45 1. En el caso de que una matriz insoluble, como la celulosa microcristalina, impida la medición del material activo, pueden usarse técnicas de separación tales como la filtración o la centrifugación, para separar la matriz insoluble de las partículas del material activo. Para que esto pueda tenerse en cuenta, también se requerirían otras técnicas auxiliares para determinar si la técnica de separación eliminó algún material activo.

50 2. En el caso de que el material activo sea demasiado soluble en agua, se podrían evaluar otros disolventes para medir el tamaño de partícula. Si se encontrase un disolvente en el que el material activo fuera poco soluble, pero que fuera un buen disolvente para la matriz, la medición sería relativamente sencilla. Si tal disolvente fuera difícil de encontrar, otro enfoque consistiría en medir el conjunto de la matriz y el material activo en un disolvente (como el isooctano), en el que ambos son insolubles. Entonces, el polvo se mediría en otro disolvente, en el que el material activo fuera soluble pero la matriz no. De este modo, con una medición del tamaño de partícula de la matriz y una medición del tamaño de la matriz y el material activo juntos, se podría lograr una comprensión del tamaño de partícula del material activo.

55 3. En algunas circunstancias, podría utilizarse el análisis por imágenes para obtener información sobre la distribución del tamaño de partícula del material activo. Las técnicas adecuadas de medición por imágenes pueden incluir microscopía electrónica de transmisión (TEM, por sus siglas en inglés), microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés), microscopía óptica y microscopía confocal. Además de estas técnicas estándar, se requeriría

usar alguna técnica adicional en paralelo, para diferenciar el material activo y las partículas de la matriz. Dependiendo de la composición química de los materiales involucrados, las técnicas posibles podrían ser el análisis elemental, la espectroscopia Raman, la espectroscopia FTIR [espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier, por sus siglas en inglés] o la espectroscopia de fluorescencia.

#### 5 Mejora del perfil de disolución.

El proceso da como resultado que el acetato de abiraterona tenga un perfil de disolución mejorado. Un perfil de disolución mejorado tiene ventajas significativas, que incluyen la mejora de la biodisponibilidad del acetato de abiraterona *in vivo*. En algunas realizaciones, el perfil de disolución mejorado se observa *in vitro*. De un modo alternativo, el perfil de disolución mejorado se observa *in vivo* mediante la observación de un perfil de biodisponibilidad mejorado. Hay métodos estándar para determinar el perfil de disolución de un material *in vitro* disponibles en la técnica. Un método adecuado para determinar un perfil de disolución mejorado *in vitro* puede incluir determinar la concentración del material de muestra en una solución, durante un período, y comparar los resultados del material de muestra con una muestra de control. Una observación de que la concentración de solución máxima para el material de muestra se logró en menos tiempo que la muestra de control indicaría (suponiendo que fuera estadísticamente significativa), que el material de muestra tiene un perfil de disolución mejorado. La muestra de medición se define aquí como la mezcla de acetato de abiraterona con matriz de la molienda y/u otros aditivos que se han sometido a los procesos de la descripción que se explica aquí. En este documento, una muestra de control se define como una mezcla física (no sujeta a los procesos explicados en esta descripción) de los componentes en la muestra de medición con las mismas proporciones relativas de activo, matriz y/o aditivo que la muestra de medición. Para los fines de las pruebas de disolución, también se podría utilizar una formulación prototipo de la muestra de medición. En este caso la muestra de control se formularía de la misma manera. Hay métodos estándar para determinar el perfil de disolución mejorado de un material *in vivo*, los cuales se encuentran disponibles en la técnica. Un método adecuado para determinar un perfil de disolución mejorado en un ser humano puede ser, después de administrar la dosis, medir la velocidad de absorción del material activo, midiendo la concentración en plasma del compuesto de muestra durante un período y comparando los resultados del compuesto de muestra con un control. Una observación de que la concentración plasmática máxima para el compuesto de muestra se logró en menos tiempo que el control indicaría (suponiendo que fuera estadísticamente significativa) que el compuesto de muestra tiene una biodisponibilidad mejorada y un perfil de disolución mejorado. En algunas realizaciones, el perfil de disolución mejorado se observa a un pH gastrointestinal relevante, cuando se observa *in vitro*. En algunas realizaciones, el perfil de disolución mejorado se observa a un pH que es favorable para indicar mejoras en la disolución cuando se compara la muestra de medición con el compuesto de control. Los métodos adecuados para cuantificar la concentración de un compuesto en una muestra *in vitro* o en una muestra *in vivo* están ampliamente disponibles en la técnica. Los métodos adecuados podrían incluir el uso de espectroscopia o etiquetado de radioisótopos.

#### 35 Perfil de cristalización

Los métodos para determinar el perfil de cristalinidad del acetato de abiraterona son de gran disponibilidad en la técnica. Los métodos adecuados pueden incluir difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopia Raman o IR.

#### Perfil de amorficidad

40 Los métodos para determinar el contenido amorfo del acetato de abiraterona son de gran disponibilidad en la técnica. Los métodos adecuados pueden incluir difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopia Raman o IR.

#### Matriz de la molienda

45 Como se describirá en adelante, la selección de una matriz de la molienda apropiada proporciona aplicaciones ventajosas particulares del método de la presente descripción.

De nuevo, como se describirá a continuación, un aspecto altamente ventajoso de la presente descripción reside en que ciertas matrices de la molienda apropiadas para usar en el método de la descripción también son apropiadas para usar en un medicamento. La presente descripción abarca métodos para la producción de un medicamento que incorpora tanto acetato de abiraterona como la matriz de la molienda o, en algunos casos, acetato de abiraterona y una porción de la matriz de la molienda, los medicamentos así producidos y las composiciones para usar en los métodos de tratamiento que utilizan el medicamento. El medicamento puede incluir solo el acetato de abiraterona molido junto con la matriz de la molienda molida o, con mayor preferencia, el acetato de abiraterona molido y la matriz de la molienda molida se pueden combinar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, así como cualquier excipiente deseado u otros agentes similares comúnmente empleados en la preparación de medicamentos.

En algunos casos, al menos un componente de la matriz de la molienda es más duro que el acetato de abiraterona y, por lo tanto, es capaz de reducir el tamaño de partícula del acetato de abiraterona en las condiciones de molienda en seco de la descripción. Una vez más, lejos de aceptar las limitaciones impuestas por ninguna teoría, en estas

circunstancias, se cree que la matriz de la molienda triturable ofrece la ventaja de la presente descripción a través de una segunda vía, con las partículas más pequeñas de matriz de la molienda producidas en las condiciones de molienda en seco, permitiendo una mayor interacción con el acetato de abiraterona.

5 La cantidad de la matriz de la molienda con respecto a la cantidad de acetato de abiraterona, y el grado de degradación física de la matriz de la molienda, es suficiente para inhibir la reaglomeración de las partículas del material activo. En algunas realizaciones, la cantidad de La matriz de la molienda en relación con la cantidad de acetato de abiraterona, y el grado de reducción de tamaño de la matriz de la molienda, es suficiente para inhibir la reaglomeración de las partículas del material activo. Como se ha detallado anteriormente, la matriz de la molienda puede incluir uno o más anti-oxidantes y/o uno o más agentes secuestrantes.

10 En algunas realizaciones, la matriz de la molienda tiene una baja tendencia a aglomerarse durante la molienda en seco. Si bien es difícil cuantificar objetivamente la tendencia a aglomerarse durante la molienda, es posible obtener una medida subjetiva, observando el nivel de "formación de torta" de la matriz de la molienda en los cuerpos para la molienda y la cámara de molienda del molino de medios a medida que avanza la molienda en seco.

La matriz de la molienda puede ser una sustancia inorgánica u orgánica.

15 Cuerpos para la molienda

En el método de la presente descripción, los cuerpos para la molienda, con preferencia, son químicamente inertes y rígidos. La frase "químicamente inerte", como se usa en este documento, significa que los cuerpos para la molienda no reaccionan químicamente con el acetato de abiraterona o con la matriz de la molienda.

20 Según se ha descrito con anterioridad, los cuerpos para la molienda son esencialmente resistentes a la fractura y a la erosión en el proceso de molienda.

Convenientemente, los cuerpos para la molienda se proporcionan en forma de cuerpos que pueden adoptar cualquiera de una variedad de formas lisas, regulares, superficies planas o curvas, y que carecen de bordes afilados o elevados. Por ejemplo, los cuerpos para la molienda adecuados pueden estar como cuerpos que tengan formas elipsoidales, ovoides, esféricas o de cilindro derecho. En algunas realizaciones, los cuerpos para la molienda se proporcionan en forma de una o más de cuentas, bolas, esferas, varillas, cilindros derechos, tambores o cilindros derechos de extremo radial (es decir, cilindros derechos que tienen bases semiesféricas, con el mismo radio que el cilindro).

Según la naturaleza del acetato de abiraterona y la matriz de la molienda, los cuerpos para la molienda tienen convenientemente, un diámetro de partícula medio efectivo (es decir, "tamaño de partícula") comprendido entre alrededor de 0,1 y 30 mm, con mayor preferencia entre alrededor de 1 y aproximadamente 15 mm, aún con mayor preferencia, entre alrededor de 3 y 10 mm.

Los cuerpos para la molienda pueden comprender diversas sustancias, tales como composiciones cerámicas, de vidrio, metálicas o poliméricas, en forma de partículas. Los cuerpos para la molienda metálicos adecuados son, por lo general, esféricos y normalmente tienen buena dureza (es decir, RHC 60-70), redondez, alta resistencia al desgaste y una distribución de tamaño estrecha y pueden incluir, por ejemplo, bolas fabricadas de acero al cromo tipo 52100, tipo 304, 316 o acero inoxidable 440C o acero con alto contenido de carbono tipo 1065.

La cerámica, por ejemplo, puede seleccionarse de una amplia gama de cerámicas que convenientemente tienen una dureza y una resistencia a la fractura suficientes como para permitirles evitar que se astillen o aplasten durante la molienda y también tener una densidad suficientemente alta. Las densidades adecuadas para los cuerpos para la molienda pueden variar de aproximadamente 1 a 15 g/cm<sup>3</sup>, con preferencia, de aproximadamente 1 a 8 g/cm<sup>3</sup>. La cerámica puede seleccionarse entre esteatita, óxido de aluminio, óxido de circonio, zirconia-sílice, óxido de circonio estabilizado con itria, óxido de circonio estabilizado con magnesia, nitruro de silicio, carburo de silicio, carburo de tungsteno estabilizado con cobalto, y similares, así como mezclas de los mismos.

Los cuerpos para la molienda de vidrio son esféricos (por ejemplo, cuentas), tienen una distribución de tamaño estrecha, son duraderos e incluyen, por ejemplo, vidrio de sosa y cal sin plomo y vidrio de borosilicato. Los cuerpos para la molienda poliméricos, con preferencia, son sustancialmente esféricos y pueden seleccionarse de una amplia gama de resinas poliméricas que tienen: la suficiente dureza y friabilidad como para evitar el astillado o el aplastamiento durante la molienda, resistencia a la abrasión, para minimizar el desgaste que deviene en la contaminación del producto y libertad de impurezas tales como metales, disolventes y monómeros residuales.

Los cuerpos para la molienda pueden formarse a partir de resinas poliméricas. Las resinas poliméricas, por ejemplo, pueden seleccionarse entre: poliestirenos reticulados, tales como poliestireno reticulado con divinilbenceno, copolímeros de estireno, poliácridatos, tales como polimetilmetacrilato, policarbonatos, poliacetales, polímeros de cloruro de vinilo, poliuretanos, poliamidas, polietilenos de alta densidad, polipropilenos y similares. El uso de cuerpos para la molienda poliméricos para moler materiales hasta un tamaño de partícula muy pequeño (en oposición a la síntesis mecanoquímica) se describe, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos 5.478.705 y 5.500.331. Normalmente, las resinas poliméricas pueden tener densidades que oscilan entre alrededor de 0,8 y

3,0 g/cm<sup>3</sup>. Se prefieren, en general, las resinas poliméricas de mayor densidad. De un modo alternativo, los cuerpos para la molienda pueden ser cuerpos compuestos que comprendan cuerpos de núcleo denso, que tengan una resina polimérica adherida sobre ellos. Las partículas del núcleo pueden seleccionarse entre sustancias que, según se sabe, son útiles como cuerpos para la molienda —por ejemplo, vidrio, alúmina, sílice de zirconia, óxido de circonio, acero inoxidable y similares. Las sustancias del núcleo tienen densidades superiores a 2,5 g/cm<sup>3</sup> aproximadamente.

En una realización de la descripción, los cuerpos para la molienda se forman a partir de una sustancia ferromagnética, facilitando así la eliminación de contaminantes que surgen del desgaste de los cuerpos para la molienda mediante el uso de técnicas de separación magnética.

Cada tipo de cuerpo para la molienda tiene sus propias ventajas. Por ejemplo, los metales tienen el mayor peso específico, lo que aumenta la eficiencia de molienda debido al incremento de la energía de impacto. Los costos del metal varían de bajo a alto, pero la contaminación del producto final puede ser un problema. Los vidrios son ventajosos desde el punto de vista del bajo costo y la disponibilidad de pequeños tamaños de cuentas, tan menores como de como 0,004 mm. Sin embargo, el peso específico de los vidrios es menor que en otros cuerpos y se requiere un tiempo de molienda significativamente mayor. Por último, las cerámicas son ventajosas desde el punto de vista del bajo desgaste y de la contaminación, de su facilidad de limpieza y su alta dureza.

#### Molienda en seco

En el proceso de molienda en seco de la presente descripción, el acetato de abiraterona y la matriz de la molienda, en forma de cristales, polvos o similares, se combinan en proporciones adecuadas con la pluralidad de cuerpos para la molienda, en una cámara de molienda que se agita mecánicamente (es decir, con o sin revolver) durante un período predeterminado, a una intensidad de agitación predeterminada. Por lo general, un aparato de molienda se usa para impartir movimiento a los cuerpos para la molienda, por la aplicación externa de agitación, por lo que se aplican diversos movimientos de traslación, rotación o inversión o combinaciones de los mismos a la cámara de molienda y a sus contenidos, o por la aplicación interna de agitación, a través de un eje giratorio que termina en una cuchilla, un propulsor, un impulsor o una paleta o por una combinación de ambas acciones.

Durante la molienda, el movimiento impartido a los cuerpos para la molienda puede dar como resultado la aplicación de fuerzas de cizallamiento, así como múltiples impactos o colisiones que tienen una intensidad significativa entre los cuerpos para la molienda y las partículas del acetato de abiraterona y la matriz de la molienda. La naturaleza y la intensidad de las fuerzas aplicadas por los cuerpos para la molienda al acetato de abiraterona y la matriz de la molienda reciben la influencia de una amplia variedad de parámetros de procesamiento, que incluyen: el tipo de aparato de molienda; la intensidad de las fuerzas generadas, los aspectos cinemáticos del proceso; el tamaño, la densidad, la forma y la composición de los cuerpos para la molienda; la relación en peso de la mezcla de acetato de abiraterona y matriz de la molienda a los cuerpos para la molienda; la duración de la molienda; las propiedades físicas tanto del acetato de abiraterona como de la matriz de la molienda; la atmósfera presente durante la activación y otros.

De manera ventajosa, el molino de medios es capaz de aplicar fuerzas mecánicas de compresión y esfuerzo cortante de un modo reiterado o continuo al acetato de abiraterona y a la matriz de la molienda. Los molinos de medios adecuados incluyen, entre otros, los siguientes: molinos de bolas de alta energía, de arena, de cuentas o perlas, molinos de cestas, molinos planetarios, molinos de bolas de acción vibratoria, mezclador/agitador multiaxial, molinos de bolas con agitación, molinos de medios pequeños horizontales, molino de pulverización de múltiples anillos y similares, lo cual incluye a los pequeños molinos de medios. El aparato de molienda también puede contener uno o más ejes giratorios.

En una forma de la descripción, la molienda en seco se realiza en un molino de bolas. En lo que resta de esta memoria descriptiva, se hará referencia a la molienda en seco que se lleva a cabo por medio de un molino de bolas. Los ejemplos de este tipo de molinos son los molinos "attritor", molinos de nutación, molinos de torre, molinos planetarios, molinos vibratorios y molinos de bolas del tipo dependiente de la gravedad. Se apreciará que la molienda en seco de acuerdo con el método de la descripción también se puede lograr por cualquier medio adecuado que no sea la molienda por bolas. Por ejemplo, la molienda en seco también se puede lograr usando molinos de chorro, molinos de varillas, molinos de rodillos o molinos trituradores.

En algunos casos, el tamaño de partícula del acetato de abiraterona antes de la molienda en seco, de acuerdo con los métodos descritos en este documento en [SIC: es] menos que aproximadamente 1000 μm, según lo determinado por el análisis de tamiz. Si el tamaño de partícula del acetato de abiraterona supera los 1000 μm aproximadamente, entonces se prefiere que las partículas del sustrato de acetato de abiraterona reduzcan su tamaño a menos de 1000 μm, utilizando otro método de molienda estándar antes de la molienda en seco de acuerdo con los métodos aquí descritos.

55

Aglomerados de acetato de abiraterona después del procesamiento

5 Debe entenderse que los aglomerados que comprenden partículas de acetato de abiraterona, con un tamaño de partícula comprendido dentro de los intervalos especificados en este documento, están dentro del alcance de la presente descripción, independientemente de si los aglomerados exceden los intervalos especificados anteriormente.

Tiempo de procesamiento

10 En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona y la matriz de la molienda se muelen en seco durante el menor tiempo necesario para minimizar cualquier posible contaminación del molino de medios y/o de la pluralidad de cuerpos para la molienda. Este tiempo varía mucho, dependiendo del acetato de abiraterona y de la matriz de la molienda, y puede fluctuar desde tan solo 1 minuto hasta varias horas.

Las velocidades de agitación y el tiempo total de molienda adecuados se ajustan para el tipo y tamaño del aparato de molienda, así como para los medios de molienda, la relación de peso del acetato de abiraterona y la mezcla de matriz de la molienda a la pluralidad de cuerpos para la molienda, las propiedades químicas y físicas del acetato de abiraterona y la matriz de la molienda, y otros parámetros que pueden optimizarse empíricamente.

15 En algunas realizaciones, la matriz de la molienda (los materiales molidos junto con acetato de abiraterona) no se separa del acetato de abiraterona, sino que se mantiene con el acetato de abiraterona en el producto final. En algunas realizaciones, la matriz de la molienda es "considerada generalmente segura" (GRAS) para productos farmacéuticos.

20 En un aspecto alternativo, la matriz de la molienda se separa del acetato de abiraterona. En un aspecto, cuando la matriz de la molienda no está completamente molida, la matriz de la molienda sin moler se separa del acetato de abiraterona. En un aspecto adicional, al menos una porción de la matriz de la molienda molida se separa del acetato de abiraterona.

Se puede eliminar cualquier porción de la matriz de la molienda, que incluye, aunque en forma no taxativa, el 10 %, el 25 %, el 50 %, el 75 % de la matriz de la molienda o sustancialmente toda.

25 En algunas realizaciones de la descripción, una porción significativa de la matriz de la molienda molida puede comprender partículas de un tamaño similar y/o más pequeño que las partículas que comprenden el acetato de abiraterona. Cuando la porción de la matriz de la molienda molida que se va a separar de las partículas que comprenden el acetato de abiraterona comprende partículas de un tamaño similar y/o más pequeño que las partículas que comprenden el acetato de abiraterona, las técnicas de separación basadas en la distribución de  
30 tamaños son inaplicables. En estas circunstancias, el método de la presente descripción puede implicar la separación de al menos una porción de la matriz de la molienda molida del acetato de abiraterona mediante técnicas que incluyen, entre otras, la separación electrostática, la separación magnética, la centrifugación (separación por densidad), la separación hidrodinámica y la separación flotación por espuma. Ventajosamente, la etapa de eliminar al menos una parte de la matriz de la molienda molida del acetato de abiraterona se puede realizar a través de  
35 medios tales como la disolución selectiva, el lavado o la sublimación.

Un aspecto ventajoso de la descripción sería el uso de una matriz de la molienda que tenga dos o más componentes en los que al menos un componente sea soluble en agua y al menos un componente tenga baja solubilidad en agua. En este caso, se puede usar el lavado para eliminar el componente de la matriz soluble en agua, dejando el acetato de abiraterona disperso en los componentes de la matriz restantes.

40 En un aspecto altamente ventajoso de la descripción, la matriz con baja solubilidad es un excipiente funcional.

Un aspecto altamente ventajoso de la presente descripción reside en que ciertas matrices de la molienda apropiadas para usar en el método de la descripción también son farmacéuticamente aceptables y, por lo tanto, apropiadas para usar en un medicamento. Cuando el método de la presente descripción no implica la separación completa de la matriz de la molienda del acetato de abiraterona, la presente descripción abarca métodos para la producción de un  
45 medicamento que incorpora tanto al acetato de abiraterona como al menos una parte de la matriz de la molienda molida, los medicamentos así producidos y las composiciones para usar en métodos de tratamiento de un animal, incluido el hombre, usando una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho acetato de abiraterona por medio de dichos medicamentos.

Acetato de abiraterona y composiciones

50 La presente descripción abarca materiales farmacéuticamente aceptables, producidos de acuerdo con los métodos de la presente descripción, composiciones que incluyen dichos materiales, que incluyen composiciones que comprenden dichos materiales, junto con la matriz de la molienda con o sin auxiliares de molienda, agentes facilitadores, con al menos una porción de la matriz de la molienda o separada de la matriz de la molienda.



Los materiales farmacéuticamente aceptables dentro de las composiciones de la descripción están presentes en una concentración que varía entre alrededor del 0,1 % y aproximadamente el 99,0 % en peso. En algunas realizaciones, la concentración de los materiales farmacéuticamente aceptables dentro de las composiciones varía entre alrededor de 5 % y aproximadamente 80 % en peso, por ejemplo, entre alrededor de 10 % y aproximadamente 50 % en peso.

5 Convenientemente, la concentración se ubica en el intervalo que varía entre alrededor de 10 y 15 % en peso, 15 y 20 % en peso, 20 y 25 % en peso, 25 y 30 % en peso, 30 y 35 % en peso, 35 y 40 %, en peso, 40 y 45 % en peso, 45 y 50 % en peso, 50 y 55 % en peso, 55 y 60 % en peso, 60 y 65 % en peso, 65 y 70 % en peso, 70 y 75 % en peso o 75 y 80 % en peso para la composición antes de cualquier remoción posterior (si se desea) de cualquier porción de la matriz de la molienda. Cuando se ha eliminado una parte o la totalidad de la matriz de la molienda, la

10 concentración relativa de los materiales farmacéuticamente aceptables presentes en la composición puede ser considerablemente mayor, dependiendo de la cantidad de la matriz de la molienda que se elimina. Por ejemplo, si se elimina toda la matriz de la molienda, la concentración de partículas en la preparación puede aproximarse al 100 % en peso (sujeto a la presencia de agentes facilitadores).

#### Medicamentos

15 Los medicamentos de la presente descripción pueden incluir el material farmacéuticamente aceptable, de un modo opcional, junto con la matriz de la molienda o al menos una porción de la matriz de la molienda, con o sin auxiliares de molienda, agentes facilitadores, combinados con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, así como con otros agentes comúnmente usados en la preparación de composiciones farmacéuticamente aceptables.

20 Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción y similares, que sean fisiológicamente compatibles. En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para la administración parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual, pulmonar, transdérmica u oral. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El

25 uso de tales medios y agentes para la fabricación de medicamentos es muy conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el material farmacéuticamente aceptable, se contempla su uso en la fabricación de una composición farmacéutica de acuerdo con la descripción.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la descripción pueden incluir uno o más de los siguientes ejemplos:

30 (1) Agentes tensioactivos y polímeros que incluyen, aunque de manera no taxativa, polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico, crospovidona, copolímero de polivinilpirrolidona-acrilato de polivinilo, derivados de celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de celulosa, poliacrilatos y polimetacrilatos, urea, azúcares, polioles y sus polímeros, emulsionantes, goma de azúcar, almidón, ácidos orgánicos y sus sales, vinil pirrolidona y acetato de vinilo.

35 (2) Agentes aglutinantes, tales como diversas celulosas y polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina y/o

(3) Agentes de relleno, tales como monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y diversos almidones y/o

(4) Agentes lubricantes, tales como agentes que actúan sobre la fluidez del polvo a comprimir, lo cual incluye dióxido de silicio coloidal, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gel de sílice y/o

40 (5) Edulcorantes, tales como cualquier edulcorante natural o artificial, incluso sacarosa, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartamo y acesulfamo K y/o

(6) Agentes aromatizantes y/o

45 (7) Conservantes, tales como sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres del ácido parahidroxibenzoico, como butilparabeno, alcoholes, tales como alcohol etílico o bencílico, productos químicos fenólicos como fenol o compuestos cuaternarios como cloruro benzalconio y/o

(8) Tampones y/o

(9) Diluyentes tales como cargas inertes farmacéuticamente aceptables, como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, sacáridos y/o mezclas de cualquiera de los anteriores y/o

50 (10) Agentes humectantes, tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de *zea mays* y almidones modificados y mezclas de los mismos y/o

(11) Desintegrantes, tales como croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de almidón sódico y/o

(12) Agentes efervescentes, como pares efervescentes, tales como un ácido orgánico (por ejemplo, ácido cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico y algínico y sales de ácido) o un carbonato (por ejemplo, carbonato de

sodio, potasio carbonato, carbonato de magnesio, carbonato de glicina sódico, carbonato de L-lisina y carbonato de arginina) o bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio) y/o

(13) Otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 Los niveles de dosificación reales del acetato de abiraterona de la descripción pueden variar de acuerdo con la naturaleza del acetato de abiraterona, así como el potencial aumento de la eficacia debido a las ventajas de proporcionar y administrar el acetato de abiraterona (por ejemplo, mayor solubilidad, mayor velocidad de disolución), aumento de la superficie del acetato de abiraterona, etc.). Por lo tanto, conforme se emplea en este documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de acetato de abiraterona requerida para producir una respuesta terapéutica en un animal. Las cantidades eficaces para tal uso dependerán del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, de la potencia del acetato de abiraterona, de la duración deseada del tratamiento, del estadio y de la severidad de la enfermedad a tratar, del peso y del estado general de salud del paciente y del criterio del médico tratante.

Propiedades farmacocinéticas de las composiciones de acetato de abiraterona

Rápido inicio de la actividad

15 En algunas realizaciones, las composiciones de acetato de abiraterona de la descripción se absorben rápidamente. En un ejemplo, después de la administración, las composiciones de acetato de abiraterona de la descripción, que comprenden acetato de abiraterona, tienen un  $T_{m\acute{a}x}$  menor que aproximadamente 2 horas, menor que aproximadamente 1,75 horas, menor que aproximadamente 1,5 horas, menor que aproximadamente 1,25 horas, menor que aproximadamente 1,0 horas, menor que unos 50 minutos, menor que unos 40 minutos o menor que unos 30 minutos.

Mayor biodisponibilidad

25 Las composiciones de acetato de abiraterona de la descripción exhiben una mayor biodisponibilidad (AUC) y requieren dosis más pequeñas, en comparación con las composiciones convencionales anteriores administradas a la misma dosis (por ejemplo, Zytiga®). Cualquier composición farmacéutica puede tener efectos secundarios adversos. Por lo tanto, es conveniente lograr dosis menores de los fármacos, que puedan lograr los mismos efectos terapéuticos que los observados con dosis mayores de las composiciones convencionales o mejores. Dichas dosis más bajas pueden lograrse con las composiciones de la descripción porque la mayor biodisponibilidad observada con las composiciones en comparación con las formulaciones de fármacos convencionales significa que se requieren menores dosis del fármaco para obtener el efecto terapéutico deseado.

30 Los perfiles farmacocinéticos de las composiciones de la descripción se ven menos sustancialmente afectados por el estado sin ayuno y en ayunas del sujeto que ingiere las composiciones.

35 La descripción abarca composiciones de acetato de abiraterona en las que el perfil farmacocinético de la composición se ve menos sustancialmente afectado por el estado ayuno o en ayunas de un sujeto que ingiere la composición, en comparación con Zytiga®. Esto significa que hay una diferencia menos sustancial en la cantidad de composición o la velocidad de absorción de la composición cuando las composiciones se administran con las comidas frente a la administración en ayunas. Por lo tanto, las composiciones de la descripción reducen sustancialmente el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de la composición, en comparación con Zytiga®.

40 Se puede usar cualquier protocolo farmacocinético estándar para determinar el perfil de concentración de plasma sanguíneo en humanos después de la administración de una composición, y establecer así si esa composición cumple con los criterios farmacocinéticos establecidos en el presente documento. Por ejemplo, se puede realizar un estudio cruzado aleatorizado, de dosis única, utilizando un grupo de sujetos humanos adultos sanos. El número de sujetos debe ser suficiente para proporcionar un control adecuado de la variación en un análisis estadístico, y generalmente es de 10 o más, aunque para ciertos propósitos, un grupo más pequeño puede ser suficiente. Cada sujeto recibe por administración oral, en el momento cero, una dosis única (por ejemplo, 100 mg) de una formulación de prueba de la composición, normalmente alrededor a las 8 de la mañana, aproximadamente, luego de un ayuno nocturno. Los sujetos siguen en ayunas y permanecen en posición vertical durante alrededor de 4 horas después de la administración de la composición. Se recogen muestras de sangre de cada sujeto antes de la administración (por ejemplo, 15 minutos) y en varios intervalos después de la administración. Para los fines actuales, se toman varias muestras dentro de la primera hora, y luego otras muestras con menos frecuencia, a partir de entonces. De manera ilustrativa, las muestras de sangre se podrían recoger a los 15, 30, 45, 60 y 90 minutos después de la administración, y luego cada hora, de 2 a 10 horas después de la administración. También se pueden tomar muestras de sangre adicionales más tarde, por ejemplo, a las 12 y 24 horas después de la administración. Si se van a utilizar los mismos sujetos para estudiar una segunda formulación de prueba, debe transcurrir un período de al menos 7 días antes de la administración de la segunda formulación. El plasma se separa de las muestras de sangre por centrifugación, y el plasma separado se analiza para determinar su composición mediante un procedimiento validado de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) o cromatografía líquida (LCMS, por sus siglas en inglés). Las concentraciones plasmáticas de la composición a la que se hace referencia en el

presente documento hacen referencia a las concentraciones totales que incluyen tanto la composición libre como la unida.

5 Cualquier formulación que proporcione el perfil farmacocinético deseado es adecuada para la administración de acuerdo con los presentes métodos. Los tipos ejemplares de formulaciones que ofrecen tales perfiles son dispersiones líquidas y formas de dosis sólidas de composición. Si el medio de dispersión líquido es uno en el que la composición tiene una solubilidad muy baja, las partículas están presentes como partículas suspendidas.

Modos de administración de medicamentos que comprenden acetatos de abiraterona.

10 Los medicamentos de la descripción se pueden administrar a animales, incluidos los seres humanos, de cualquier manera farmacéuticamente aceptable, como por vía oral, rectal, pulmonar, intravaginal, local (polvos, pomadas o gotas), transdérmica, administración parenteral, intravenosa, intraperitoneal, Intramuscular, sublingual o como aerosol bucal o nasal.

15 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, gránulos y gránulos. Además, la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados, como los enumerados con anterioridad, y por lo general, el 5-95 % del agente biológicamente activo, y con mayor preferencia a una concentración del 10 %-75 %, formará una composición oral no tóxica farmacéuticamente aceptable.

Sin embargo, si el acetato de abiraterona va a utilizarse en una suspensión líquida, las partículas que comprenden el acetato de abiraterona pueden requerir una estabilización adicional una vez que el vehículo sólido se haya eliminado sustancialmente, para garantizar la eliminación —o al menos la minimización— de la aglomeración de partículas.

#### **Ejemplo 1. Preparación de acetato de abiraterona de partículas finas.**

20 La sustancia farmacológica acetato de abiraterona se obtuvo de Hangzhao Dayangchem Co., Ltd. Ciudad de Hangzhao, República Popular China. Una mezcla (3,0 g) de acetato de abiraterona (10 % p/p), monohidrato de lactosa (89 %; DMV Fonterra) y laurilsulfato de sodio (1 %; Sigma-Aldrich) se molió en un molino vibratorio Spex, con cuerpos para la molienda, durante 10 minutos, para producir 2,7 g de acetato de abiraterona en nanopartículas. Las distribuciones de tamaño de partícula del acetato de abiraterona sin moler y del acetato de abiraterona en nanopartículas se determinaron mediante técnicas de dispersión de la luz (Malvern Mastersizer 2000); el tamaño de partícula promedio del material sin moler fue de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  (estadísticas de volumen:  $D_{10} = 16 \mu\text{m}$ ,  $D_{50} = 37 \mu\text{m}$ ;  $D_{90} = 70 \mu\text{m}$ ), mientras que el tamaño promedio de las partículas de fármaco de acetato de abiraterona en nanopartículas fue de aproximadamente 1000 nm ( $D_{10} = 75 \text{ nm}$ ;  $D_{50} = 177 \text{ nm}$ ;  $D_{90} = 2,5 \mu\text{m}$ ). Los resultados se muestran gráficamente en la figura 1.

#### **Ejemplo 2. Estudios de disolución comparativos**

35 Con aproximadamente 250 mg de la formulación de acetato de abiraterona en nanopartículas, preparada en el ejemplo 1 (correspondiente a 25 mg de ingrediente activo) se rellenaron a mano unas cápsulas de gelatina dura del tamaño 1. Además, se introdujeron a mano 250 mg de acetato de abiraterona sin moler en unas cápsulas similares. Los perfiles de disolución se midieron por triplicado, utilizando un aparato de disolución Varian VK7025 equipado con (6) recipientes de 1000 ml; la detección se realizó en un espectrofotómetro Varian UV-Vis a 270 nm. Cada recipiente contenía 900 ml del medio de disolución, que consistía en 10 mmol de tampón fosfato, a pH 6, con agregado de SDS al 0,1 %. Los experimentos se realizaron a 37 °C. Las cápsulas de gelatina dura se colocaron dentro de unos contrapesos en espiral, antes de comenzar los experimentos de disolución.

40 Los resultados indican que en las condiciones estudiadas, solo aproximadamente el 10 % del acetato de abiraterona sin moler (25 mg) se disuelve después de una hora, mientras que el 100 % del acetato de abiraterona en forma de nanopartículas se disuelve (25 mg) en aproximadamente 10 minutos (figura 2).

#### **Ejemplo 3. Preparación de acetato de abiraterona de partículas finas**

45 El acetato de abiraterona se obtuvo del Instituto de Investigación Farmacéutica Chongqing (China). Se obtuvo monohidrato de lactosa NF de Meggle Pharma (CapsuLac® 60). El lauril sulfato de sodio NF se obtuvo de Cognis (Texapon® K12 P PH). Se usó un molino mezclador SPEX Sample Prep 5100 (Metuchen, NJ) con un vial de molienda de acero inoxidable de 2,5 ml y dos bolas de molienda de acero inoxidable de ¼", para preparar el acetato de abiraterona en nanopartículas. En cada experimento, se agregaron 100 mg de polvo premezclado, el vial de molienda se tapó y el molino de mezcla se hizo funcionar durante 20 minutos. El polvo molido utilizado para el análisis del tamaño de partícula consistió en acetato de abiraterona (30 mg), monohidrato de lactosa (68,5 mg) y laurilsulfato de sodio (1,5 mg). El polvo utilizado para los estudios de disolución consistió en acetato de abiraterona (20 mg), monohidrato de lactosa (78,5 mg) y laurilsulfato de sodio (1,5 mg). Para contar con el suficiente material para las pruebas de disolución, se combinó el polvo molido de varios experimentos.

**Ejemplo 4. Análisis del tamaño de partícula del acetato de abiraterona molido y sin moler**

Se analizaron muestras de polvo molido del ejemplo 3, agregando 26 mg de material molido (6 mg de acetato de abiraterona) a 5 ml de solución de polivinilpirrolidona acuosa al 0,1 % p/p (PVP; BASF Kollidon® 30); luego se sonizó con bocina de sonicación externa (Branson Digital Sonifier®), durante 5 segundos a una amplitud del 20 % seguida de una pausa de 15 segundos. Este ciclo continuó hasta que el tiempo total de sonicación alcanzó un minuto. Luego, esta suspensión, se añadió por goteo a la celda de muestra de un analizador de tamaño de partículas Malvern Mastersizer 3000 (unidad de bomba Malvern Hydro MV), que contenía 125 ml de PVP al 0,1 %. La muestra se dejó bajo agitación durante 5 minutos, antes de proceder a las mediciones. Los datos de las mediciones finales se presentan en la tabla 1 y se representan gráficamente en la figura 3.

Para establecer una comparación, también se determinó la distribución del tamaño de partícula del acetato de abiraterona sin moler (sustancia farmacéutica en bruto). Las condiciones de medición fueron similares a las descritas con anterioridad, con la excepción de que el acetato de abiraterona no molido se agregó directamente a la unidad de bombeo Malvern Hydro MV, que contenía 130 ml de PVP al 0,1 %. Se tuvieron que agregar 26 mg de acetato de abiraterona sin moler directamente a la unidad de bombeo de Malvern para obtener valores de oscurecimiento similares a los del material molido. El acetato de abiraterona se sometió luego a 1 minuto de sonicación en un baño, a una amplitud del 100 %. La muestra se dejó bajo agitación durante 5 minutos, antes de proceder a la medición. Los datos de estas mediciones se presentan en la tabla 1 y se representan gráficamente en la figura 3. Los resultados indican que el material de acetato de abiraterona molido contenía una sustancia farmacéutica de partículas finas y que el tamaño de las partículas de medicamento en el material de acetato de abiraterona molido era sustancialmente menor (más de 10 veces) que en el material sin moler. No se midió acetato de abiraterona de partículas finas en la muestra de fármaco sin moler.

Configuraciones de Malvern Mastersizer 3000:

Propiedades ópticas para el acetato de abiraterona:	Índice de refracción:	1,583
	Absorción:	0,01
Propiedades ópticas para el dispersante:	Índice de refracción:	1,33
Tiempo de medición de la muestra:	10 segundos	
Tiempo de medición de referencia:	10 segundos	
Número de ciclos de medición:	3 (los resultados informados son un promedio de estos)	
Demora entre ciclos:	0	
Configuración del agitador:	2000 rpm	

Tabla 1. Datos de distribución de tamaño de partícula comparativos para el acetato de abiraterona molido y sin moler (estadísticas de volumen)

	D <sub>10</sub> (µm)	D <sub>50</sub> (µm)	D <sub>90</sub> (µm)	D <sub>4,3</sub> (µm)
Molido	0,0858	0,215	0,657	0,490
Sin moler	8,18	21,8	47,3	28,1

**Ejemplo 5. Disolución de las mezclas de polvo de acetato de abiraterona molido y sin moler**

El comportamiento de disolución de la mezcla de polvo de acetato de abiraterona molido, preparada en el ejemplo 3 se determinó utilizando una unidad de prueba de disolución inteligente Sotax AT7 automática, equipada con un espectrómetro visible por UV Thermo Fisher Scientific (Modelo # EV0300 PC). El medio de disolución fue una solución de HCl 0,01 N (pH = 2). Los recipientes de disolución de la USP se llenaron con 1000 ml del medio y se equilibraron a 37 °C. Las configuraciones de disolución estuvieron de acuerdo con el aparato USP tipo II, con una velocidad de agitador establecida en 100 rpm. Se utilizaron dos filtros en línea, en serie, con tamaños de poros de 0,7 µm y 2,7 µm. La absorbancia se midió a λ = 236 nm. Los estudios de disolución se realizaron agregando muestras por duplicado de mezclas de polvo de acetato de abiraterona molido y sin moler, directamente a los medios de disolución. La mezcla de polvo sin moler era idéntica en composición a la mezcla de polvo molido pero no

5 se procesó en el molino. Se usó una dosis de acetato de abiraterona de 100 mg para las muestras molidas y sin moler, que correspondían a un peso total de polvo de 500.0 mg. Para los estudios de disolución de polvo, las medidas se tomaron a los 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110 y 120 minutos. Los resultados de la disolución se representan como porcentaje de acetato de abiraterona disuelto. Los resultados de este estudio comparativo se presentan en la tabla 2 y se ilustran gráficamente en la figura 4. Los resultados muestran que el acetato de abiraterona en nanopartículas molido se disolvió con mayor rapidez y en mayor porcentaje que el material no molido.

Tabla 2. Velocidades de disolución comparativas de acetato de abiraterona de partículas finas molido y del acetato de abiraterona sin moler (n = 2)

Tiempo (min)	Acetato de abiraterona molido (%)		Acetato de abiraterona sin moler (%)	
	% promedio disuelto	Desviación estándar	% promedio disuelto	Desviación estándar
0	0,0	0,0	0,0	0,0
2	8,0	0,0	3,8	0,3
4	11,9	0,7	6,2	0,5
6	14,3	1,0	7,7	0,6
8	16,1	0,9	9,2	0,6
10	17,6	1,1	9,9	0,0
15	19,9	0,7	12,3	1,0
20	21,5	0,5	13,3	0,6
25	22,8	0,3	14,7	0,9
30	23,8	0,2	15,8	0,8
35	24,6	0,1	16,7	0,7
40	25,2	0,2	17,3	0,4
45	25,7	0,3	18,0	0,3
50	26,2	0,4	18,6	0,2
55	26,6	0,6	19,2	0,1
60	26,9	0,7	19,5	0,1
70	27,6	0,8	20,3	0,2
80	28,0	0,9	21,0	0,2
90	28,4	1,0	21,4	0,3
100	28,7	1,0	21,8	0,3
110	29,0	1,1	22,2	0,3
120	29,3	1,2	22,5	0,3

**Ejemplo 6. Estabilidad de las mezclas de polvo de acetato de abiraterona**

5 Cuando las partículas de acetato de abiraterona de varias micras de diámetro se molieron en seco con monohidrato de lactosa y laurilsulfato de sodio y luego se analizaron las impurezas, se detectó un 0,4-0,6 % de impurezas totales (% AUC). Cuando este intermedio del producto farmacológico (DPI) molido siguió procesándose, para darle forma de comprimidos, se encontró que el nivel de impurezas era más alto, de aproximadamente 0,5-1,1 %. Las pruebas de estabilidad mostraron que las impurezas crecieron a 25 °C/60 % de humedad relativa y a 40 °C/75 % de humedad relativa, pero no crecieron a 2-8 °C. Además, el crecimiento de las impurezas en los comprimidos fue más rápido que en el DPI molido. La figura 5A (rombos, 5 °C; triángulos, 25 °C/60 % de humedad relativa y cruces, 40 °C/75 % de humedad relativa) y la figura 5B (rombos, 5 °C; cuadrados, 25 °C/60 % de humedad relativa y triángulos, 40 °C/75 % de humedad relativa) proporcionan una visión general de los niveles de impurezas en lotes de DPI y comprimidos molidos, respectivamente, en pruebas de estabilidad acelerada. Los comprimidos envasados con una purga de nitrógeno y almacenados refrigerados tenían un nivel de impurezas aceptablemente bajo, pero lo que se busca es una formulación que pueda iniciarse en condiciones ambientales.

15 El aumento observado en las impurezas se comparó con Zytiga®, y se encontró que el aumento en las impurezas observado con el DPI y los comprimidos que contenían acetato de abiraterona en polvo fino fue mayor que el observado con Zytiga®.

20 El nivel más alto de impurezas en los comprimidos que contenían acetato de abiraterona de partículas finas en comparación con Zytiga® podría obedecer a varios motivos, que incluyen, entre otros: una mayor área de superficie del API (principio activo farmacéutico, por su sigla en inglés), una mayor proporción de excipientes y la diferencia en los excipientes.

25 Como parte del análisis del crecimiento de impurezas, se examinó el impacto sobre el nivel de impurezas de diversos excipientes útiles para la preparación de comprimidos, mezclando el DPI con varios excipientes y calentando durante 4 horas a 80 °C. Se halló que la celulosa microcristalina (MCC), el laurilsulfato de sodio (SLS), la croscarmelosa sódica (CCS), el esteryl fumarato de sodio (SSF), el estearato de magnesio y el aceite vegetal hidrogenado se asociaron con un menor nivel de crecimiento de impurezas que el del almidón pregelatinizado, la lactosa secada por aspersión, el poloxámero 188, la povidona, [y] el glicolato de almidón sódico. Sin embargo, una mezcla de MCC, SLS, CCS y SSF pareció tener un impacto más perjudicial en la estabilidad de lo que podría sugerirse por el impacto individual de los componentes.

30 Los estudios adicionales indicaron que las impurezas observadas parecen ser productos de degradación del acetato de abiraterona. El análisis del API antes de la reducción de tamaño no mostró esencialmente ninguna degradación después de 4 horas a 80 °C, y un crecimiento mínimo de impurezas cuando el API sin moler se mezcla con los excipientes y se calienta. Se realizaron estudios adicionales y se concluyó que la degradación no se debe simplemente a una interacción con los excipientes o a la molienda sola, sino a un efecto combinado.

**Ejemplo 5. Molienda con antioxidante o agente secuestrante**

35 La molienda en seco de acetato de abiraterona se llevó a cabo en presencia de monohidrato de lactosa y laurilsulfato de sodio y diversos antioxidantes y/o agentes secuestrantes. De este modo, en un estudio, la molienda en seco también incluyó una combinación de ácido ascórbico y ácido fumárico o una combinación de hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT). Este estudio produjo la fórmula ascórbica/fumárica del DPI y la fórmula de BHA/BHT del DPI, como se muestra en la tabla 3. Ambas fórmulas del DPI contenían acetato de abiraterona con una [D<sub>90</sub>] por debajo de los 1000 nm y, por lo tanto, contenían acetato de abiraterona de partículas finas.

Tabla 3. Fórmula del DPI que contiene un agente antioxidante o secuestrante

Ingrediente	Función	Fórmula ascórbica/fumárica del de DPI (% p/p)	Fórmula de BHA/BHT del DPI (% p/p)
Acetato de abiraterona	Activa	30,00	30,00
Monohidrato de lactosa	Compuesto de la molienda	67,35	67,65
Laurilsulfato de sodio	Agente facilitador	2,25	2,25
Ácido ascórbico	Antioxidante	0,20	
Ácido fumárico	Agente secuestrante	0,20	

Ingrediente	Función	Fórmula ascórbica/fumárica del de DPI (% p/p)	Fórmula de BHA/BHT del DPI (% p/p)
Hidroxianisol butilado (BHA)	Antioxidante		0,05
Hidroxitolueno butilado (BHT)	Antioxidante		0,05
Total		100,00	100,00

- 5 La estabilidad de las dos fórmulas del DPI en la tabla 3 se probó en condiciones aceleradas (4 horas a 80 °C). Para la fórmula ascórbica/fumárica del DPI, las impurezas totales crecieron de 0,23 a solo 0,80. Para la fórmula de BHA/BHT del DPI, las impurezas totales no crecieron (0,38 antes y después de 4 horas a 80 °C). En contraposición, una fórmula del DPI en la que el acetato de abiraterona se molió en seco solo con monohidrato de lactosa y lauril sulfato de sodio (sin antioxidante ni agente secuestrante), las impurezas aumentaron de 1,63 inicialmente a 3,86 después de 4 horas a 80 °C.

Las dos fórmulas diferentes del DPI se usaron para preparar dos fórmulas de comprimidos correspondientes diferentes, como se detalla en la tabla 4, añadiendo los excipientes indicados a la fórmula del DPI, moliendo en seco en seco y formando los comprimidos.

- 10 Tabla 4. Comprimido del DPI que contiene agente antioxidante o secuestrante

		Fórmula ascórbica/fumárica para comprimidos	Fórmula de BHA/BHT para comprimidos
	Función	% p/p	% p/p
<b>Fórmula ascórbica/fumárica del DPI</b>			
(acetato de abiraterona, monohidrato de lactosa, SLS, <b>ácido ascórbico, ácido fumárico</b> )		47,62	
<b>Fórmula de BHA/BHT del DPI</b>			
(acetato de abiraterona, monohidrato de lactosa, SLS, <b>BHA, BHT</b> )			47,62
Celulosa microcristalina	Diluyente, desintegrante, auxiliar de compactación	44,53	44,53
Laurilsulfato de sodio	Agente humectante	0,35	0,35
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	7,0	7,0
Estearil-fumarato de sodio	Lubricante	0,5	0,5
Total		100	100

- 15 La estabilidad de las dos fórmulas para comprimidos se probó en condiciones aceleradas (4 horas a 80 °C). En la fórmula ascórbica/fumárica para comprimidos, las impurezas totales aumentaron de 0,31 a solo 0,38. Para las fórmulas de BHA/BHT de los comprimidos, las impurezas totales aumentaron de 0,41 a solo 0,44. Esto demuestra que la adición de los antioxidantes y/o de los agentes secuestrantes durante la molienda puede mejorar drásticamente la estabilidad.

La velocidad de disolución del acetato de abiraterona en la fórmula ascórbica/fumárica para comprimidos y en la fórmula BHA/BHT se probó utilizando un aparato USP II, a 75 rpm (900 ml de tampón fosfato, pH 4,5 (SLS al 0,1 %)). También se probó una formulación similar en la que no estuvo presente ni el BHT/BHA, ni el ácido fumárico/ácido ascórbico durante la molienda (fórmula para comprimidos 3). Como se muestra en la figura 6

(triángulos, fórmula 3 para comprimido; cuadrados, fórmula de BHA/BHT para comprimidos; rombos, fórmula ascórbica/fumárica para comprimidos), para los tres tipos de comprimidos, se disolvió el 80 %-90 % del acetato de abiraterona en 10 minutos.

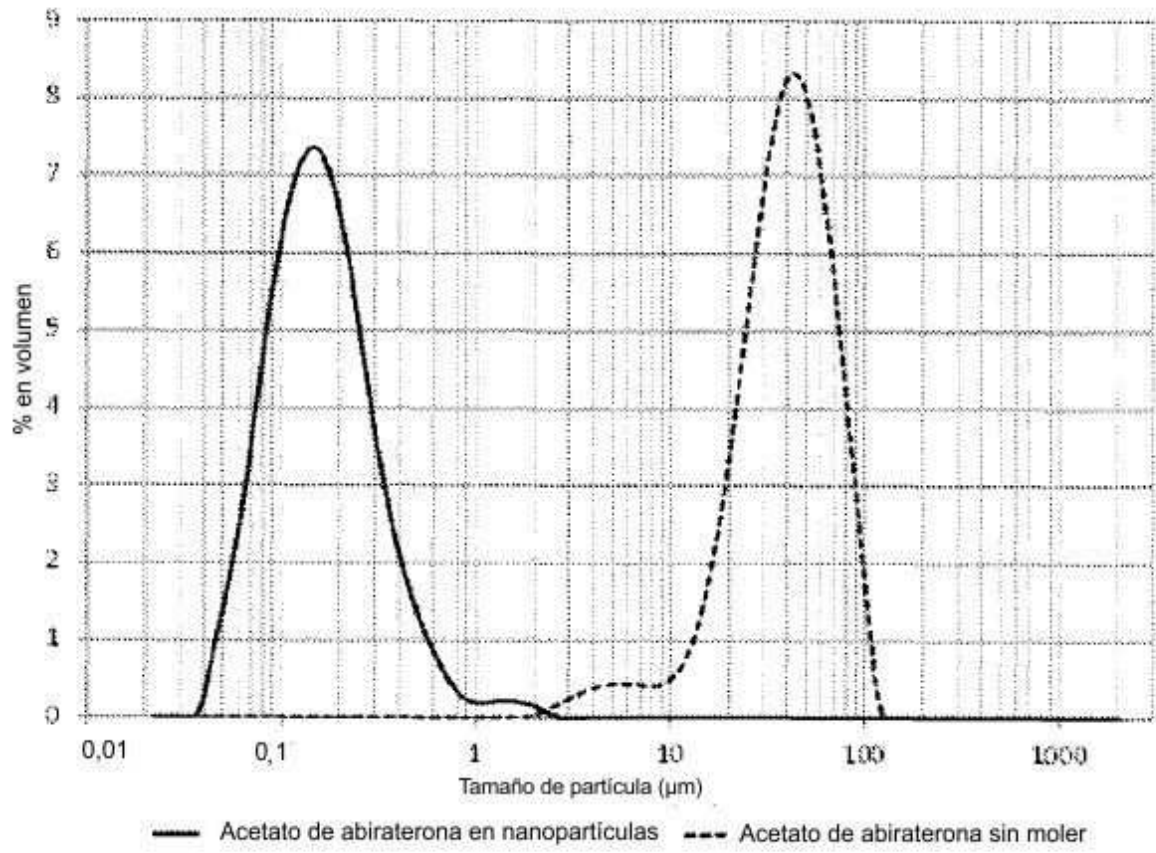
5 Con el fin de comparar la velocidad de disolución con una formulación de acetato de abiraterona convencional, se probó un comprimido de Zytiga de 250 mg, reducido a un peso equivalente de 100 mg en las condiciones de disolución descritas anteriormente, junto con la fórmula sin antioxidantes ni agentes secuestrantes para comprimidos. Como se puede ver en la figura 7 (rombos, 100 mg de comprimido de Zytiga; cuadrados, fórmula 3 para comprimidos), la fórmula sin antioxidantes ni agente secuestrante para comprimidos, que contenía acetato de abiraterona de partículas finas se disolvió con mucha mayor rapidez que la porción de 100 mg del comprimido de Zytiga.

10

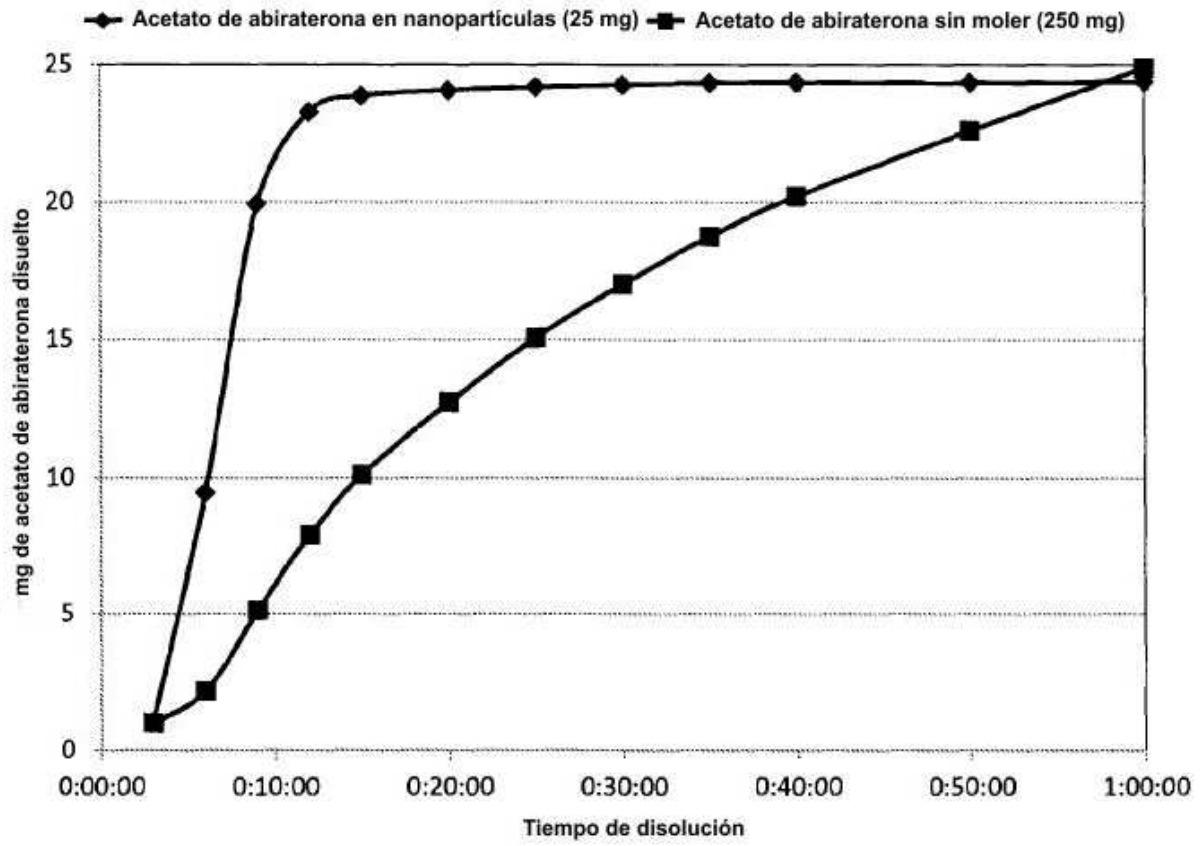


**REIVINDICACIONES**

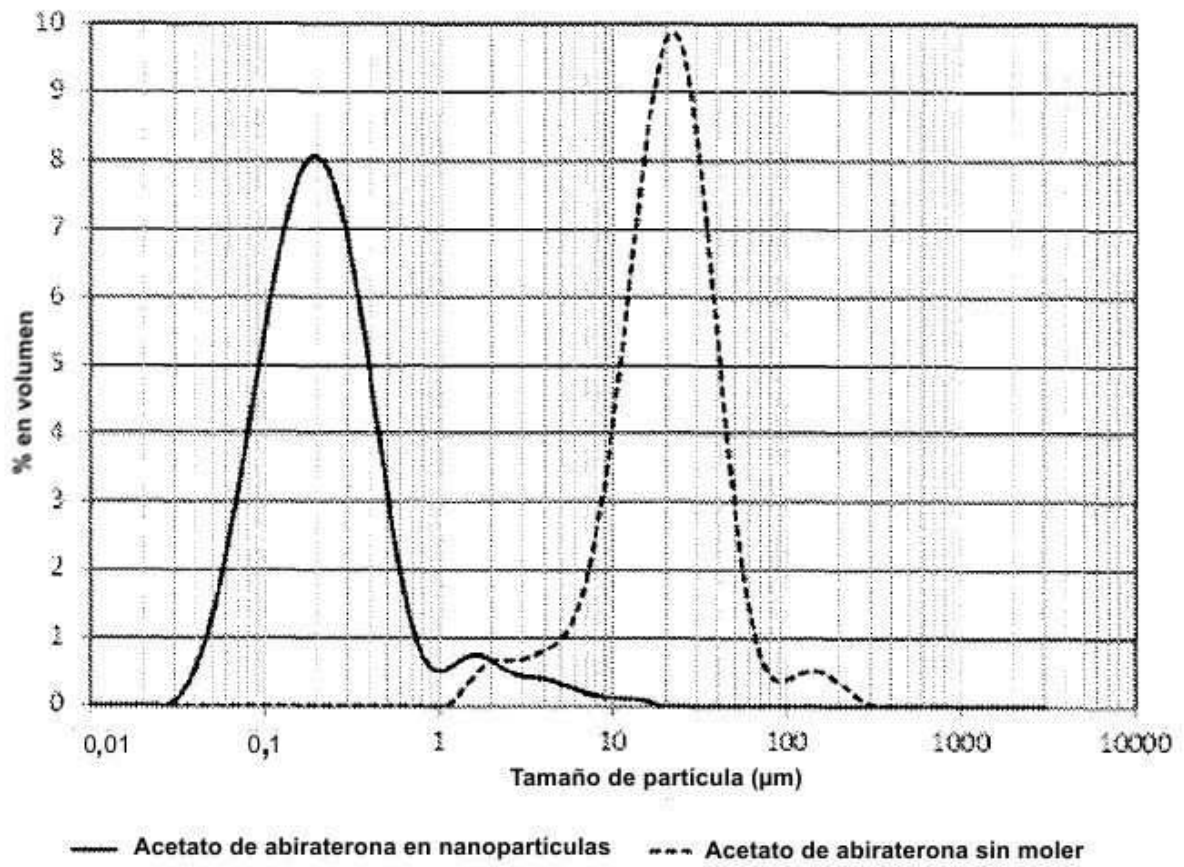
1. Un método para producir una composición que comprende nanopartículas de acetato de abiraterona, método que comprende lo siguiente:
- 5 moler en seco una composición que comprende acetato de abiraterona, un compuesto de la molienda triturable, uno o más agentes facilitadores, seleccionados entre sílice coloidal, un tensioactivo, un polímero, un ácido esteárico y sus derivados, y uno o ambos antioxidantes seleccionados entre ácido ascórbico, BHA y BHT y un agente secuestrante, seleccionado entre ácido fumárico, ácido tartárico y ácido cítrico, en un molino que comprende una pluralidad de cuerpos para la molienda, durante un período suficiente como para producir una composición que comprenda partículas finas de acetato de abiraterona,
- 10 en donde el tamaño de partícula de la matriz de la molienda y el tamaño de partícula del acetato de abiraterona se reducen mediante la molienda en seco y
- en donde la  $[D_{90}]$ , determinada sobre la base del volumen de partícula del acetato de abiraterona en la composición que comprende partículas finas de acetato de abiraterona, es mayor que 100 nm y menor que 1000 nm.
- 15 2. El método según la reivindicación 1, en el que la  $[D_{90}]$  del acetato de abiraterona en la composición que comprende partículas finas de acetato de abiraterona es mayor que 100 nm y menor que uno de los siguientes: 900 nm, 800 nm, 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm, 300 nm, y 200 nm.
3. El método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la molienda tiene lugar en presencia tanto del antioxidante como del agente secuestrante.
- 20 4. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la  $[D_{50}]$ , determinada sobre la base del volumen de partículas de las partículas finas del acetato de abiraterona presente en la composición que comprende partículas finas de acetato de abiraterona, es menor que 600 nm, menor que 500 nm, menor que 400 nm, menor que 300 nm y/o en donde la  $[D_{4,3}]$  de las partículas finas de acetato de abiraterona presentes en la composición que comprende partículas finas de acetato de abiraterona es mayor que 100 nm y menor que 700 nm, 600 nm, 500 nm, 400 nm o 300nm.
- 25 5. Un método para preparar una composición de dosificación unitaria que comprende: preparar una composición que comprende partículas finas de acetato de abiraterona, de acuerdo con el método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que combina la composición que comprende partículas finas de acetato de abiraterona con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, desintegrantes, lubricantes, deslizantes o dispersantes.
- 30 6. El método según la reivindicación 5, en el que la composición de dosificación unitaria es un comprimido o una cápsula, en donde la composición de dosificación unitaria contiene 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375 o 400 mg de acetato de abiraterona, en particular, en donde la velocidad de disolución del acetato de abiraterona presente en la composición de dosificación unitaria es tal que cuando una muestra que contiene 100 mg de acetato de abiraterona se analiza en 900 ml de tampón fosfato, a pH 4,5 (SLS al 0,1 %) utilizando el aparato USP II a 75 rpm, al menos el 80 % del acetato de
- 35 abiraterona se disuelve en 15 minutos o menos, o en 10 minutos o menos.



**FIGURA 1**



**FIGURA 2**



**FIGURA 3**

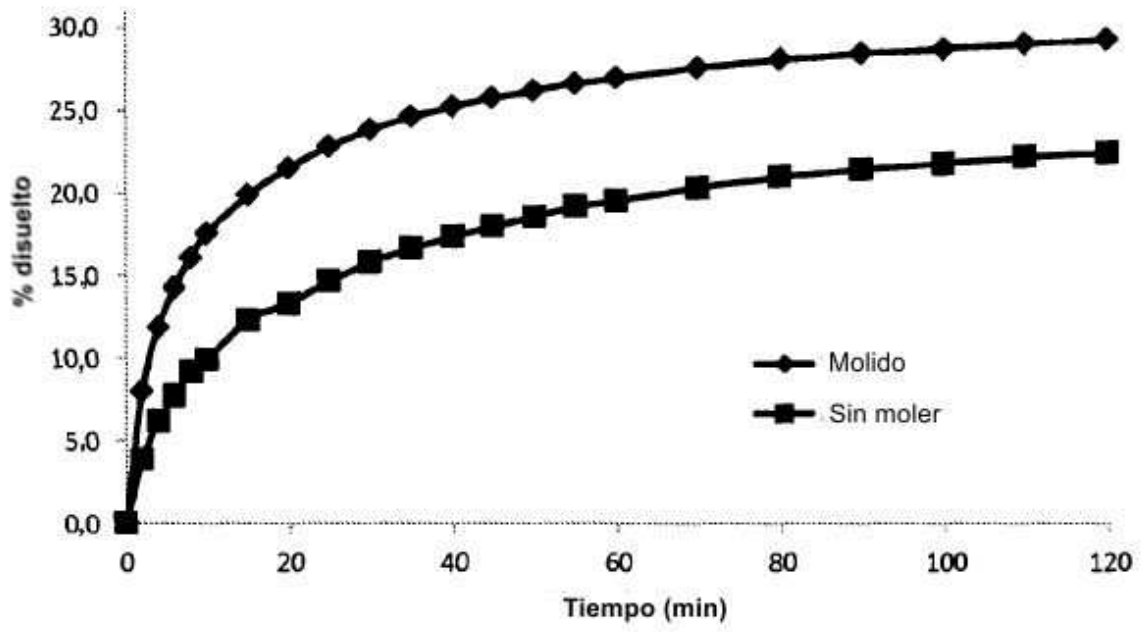
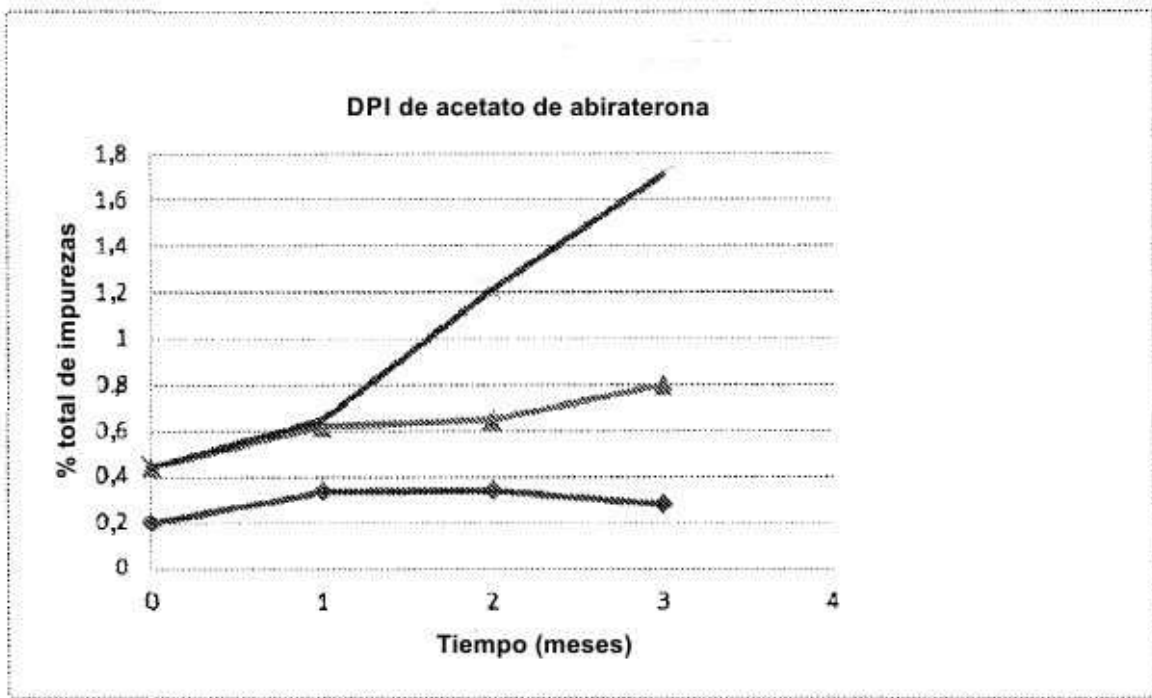
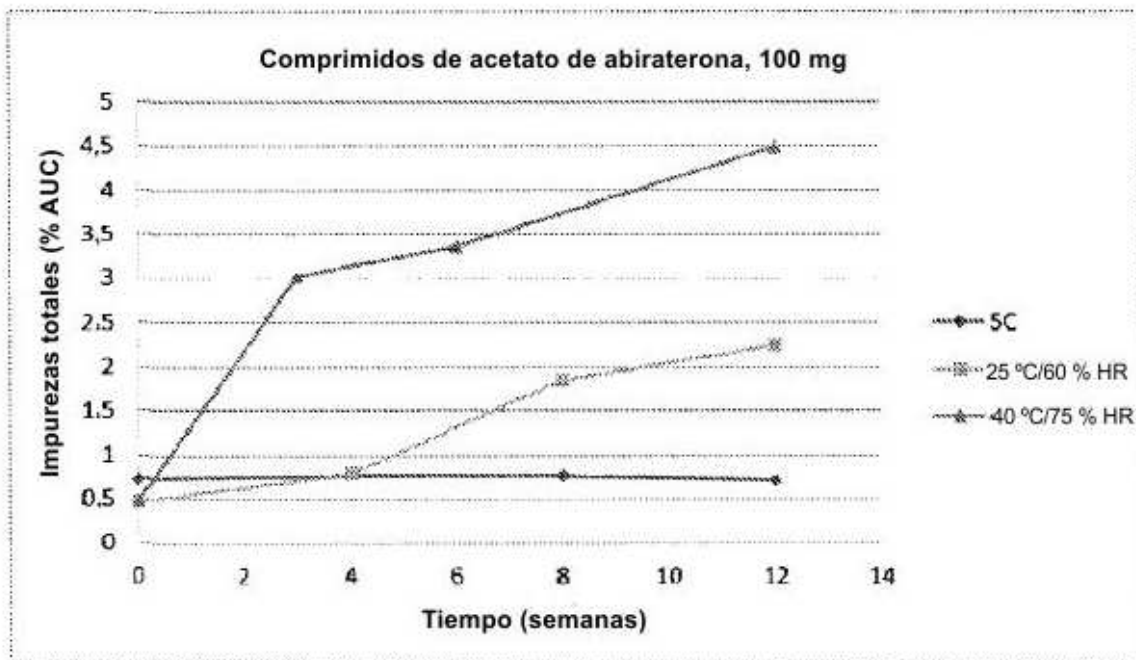


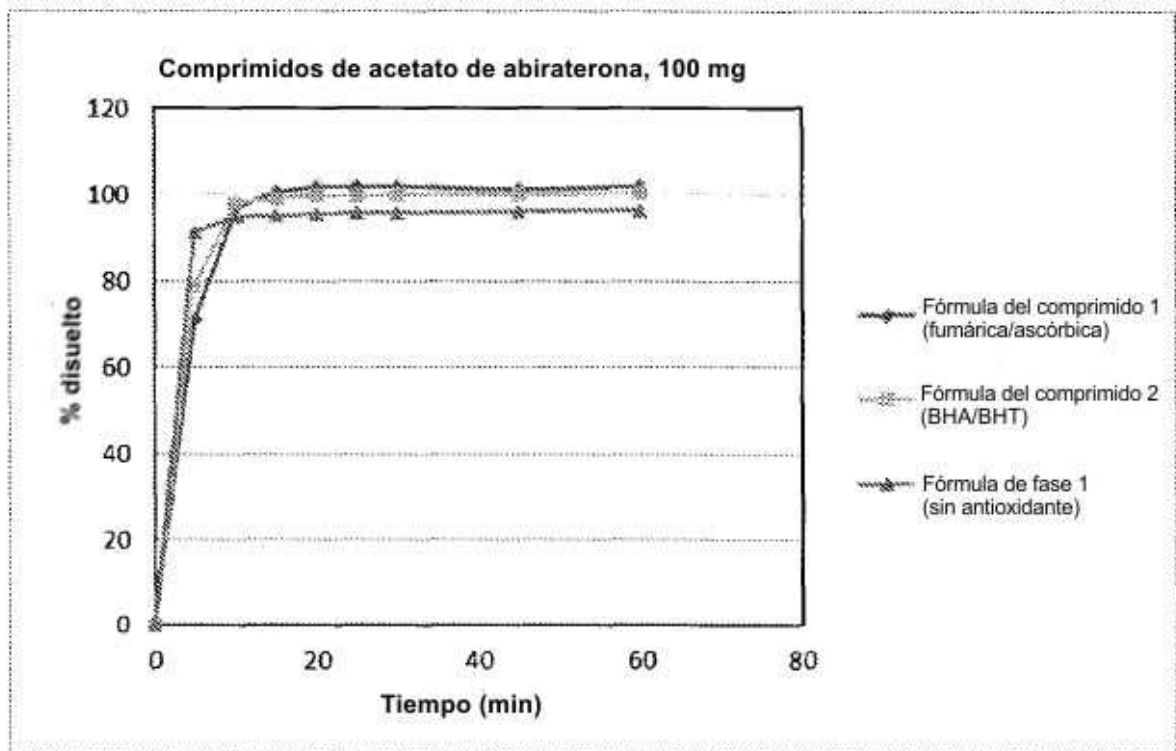
FIGURA 4



**FIGURA 5A**

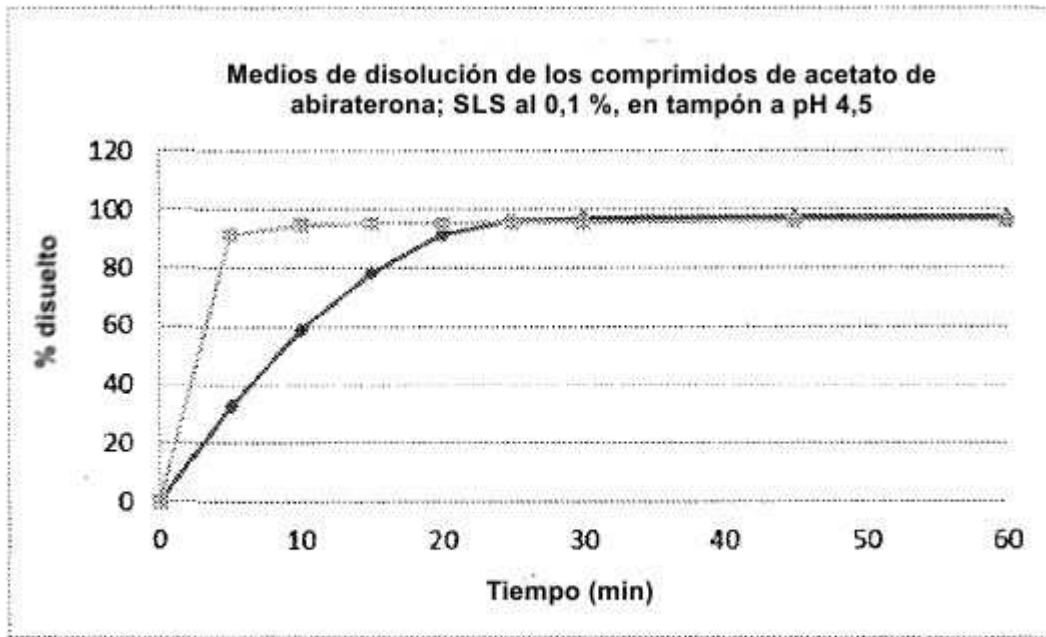


**FIGURA 5B**



**FIGURA 6**





**FIGURA 7**