



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 570**

51 Int. Cl.:
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03759076 .7**
86 Fecha de presentación : **23.10.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1556058**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de estetrol para el uso en la terapia del cáncer.**

30 Prioridad: **23.10.2002 EP 02079414**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73 Titular/es: **Pantarhei Bioscience B.V.**
P.O. Box 464
3700 AL Zeist, NL

72 Inventor/es:
Coelingh Bennink, Herman, Jan, Tijmen y
Bunschoten, Evert, Johannes

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de estetrol para el uso en la terapia del cáncer.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere al uso de un componente estrogénico en la producción de un medicamento para el uso en el tratamiento o prevención de tumores colorrectales o de próstata en un mamífero, comprendiendo dicho uso la administración en una cantidad eficaz de un componente estrogénico especial para dicho mamífero.

10 **Antecedentes de la invención**

El carcinoma colorrectal es una enfermedad neoplásica maligna. Hay una alta incidencia de carcinoma colorrectal en el mundo occidental. Los tumores de este tipo frecuentemente metastatizan a través de canales linfáticos y vasculares. Muchos pacientes con carcinoma colorrectal finalmente mueren a causa de esta enfermedad. Hasta hoy, han sido desarrolladas terapias sistémicas y quimioterapias para el tratamiento del cáncer colorrectal. No obstante, ninguna terapia ha mostrado actividad antitumoral suficiente como para prolongar la supervivencia de pacientes con carcinoma colorrectal con enfermedad metastática con cualquier grado de fiabilidad. Como resultado, existe todavía una necesidad de desarrollar métodos para el tratamiento exitoso o la prevención del carcinoma colorrectal.

En un artículo de Al-Azzawi *et al.* ("Estrogen and colon cancer: current issues", *Climateric* 2002.5:3-14) se estudian los datos epidemiológicos actuales sobre la incidencia y la mortalidad del cáncer de colon en las mujeres postmenopáusicas que usan terapia de sustitución hormonal. La terapia de sustitución hormonal (HRT) comprende la administración de estrógeno para prevenir o tratar los síntomas que resultan de deficiencia de estrógenos (hipoestrogenismo). Los autores concluyen que el uso de estrógenos confiere protección global, con una reducción en el índice de adenoma y carcinoma de colon de aproximadamente el 30%. Se dice que el uso de estrógeno reduce la mortalidad relacionada con el cáncer de colon.

US 6,291,456 (Signal Pharmaceuticals Inc.) se refiere a compuestos que modulan la expresión genética a través del receptor de estrógeno al igual que a métodos para tratar un gran número de condiciones relacionadas con el estrógeno, incluyendo el cáncer de colon. Los compuestos según esta patente estadounidense incluyen tanto estrógenos antagonistas como agonistas. Se observa en la patente que aquellos compuestos que son antagonistas del estrógeno son útiles como antiestrógenos en, por ejemplo, el tejido de mama y de ovario y por tanto son útiles en el tratamiento y la prevención del cáncer de mama y de ovario. Aquellos compuestos que son agonistas del estrógeno son recomendados para otros usos terapéuticos y profilácticos.

Como será evidente a partir de las publicaciones anteriormente citadas, ha sido sugerido en la técnica anterior que la administración de estrógenos en las mujeres postmenopáusicas puede ayudar a reducir el riesgo de cáncer de colon. No obstante, esta observación no garantiza automáticamente la conclusión de que sería aconsejable tratar o prevenir cánceres suprimidos por estrógenos, tales como el cáncer de colon, por administración de estrógeno. De hecho, es bien conocido que los estrógenos aumentan el riesgo de "cánceres estimulados por estrógeno", p. ej. el cáncer endométrico en hembras (Cushing *et al.*, 1998. *Obstet. Gynecol.* 91, 35-39; Tavani *et al.*, 1999. *Drugs Aging*, 14,347-357) y el cáncer de mama tanto en hembras como en machos (Tavani *et al.*, 1999. *Drugs Aging* 14,347-357; Pike *et al.*, 2000. *Steroids*, 65, 659-664, Heinig *et al.* 2002, *European Journal of Obstetrics & Gynecology*, 102, 67-73), induciendo un aumento mediado por el receptor de estrógenos en la frecuencia de la división celular (proliferación) dentro de estos tejidos. La división celular es esencial en el proceso complejo de la génesis del cáncer en humanos puesto que ello *per se* aumenta el riesgo de error genético, errores particularmente genéticos tales como la inactivación de genes supresores de tumores.

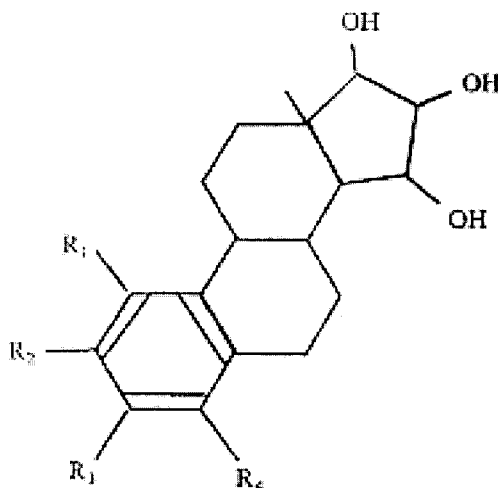
Puesto que la incidencia de los cánceres mencionados estimulados por estrógeno en los países industrializados es muy alta, la administración de estrógenos en el tratamiento o la prevención de p. ej. el cáncer de colon está relacionada con inconvenientes muy significativos. Por tanto, hay una necesidad de un estrógeno que pueda ser empleado en el tratamiento de tumores suprimidos por estrógeno sin aumentar el riesgo de tumores estimulados por estrógeno.

El cáncer de próstata es la segunda causa principal de mortalidad por cáncer en los hombres en EEUU. Durante las pasadas seis décadas, la terapia hormonal ha sido un tratamiento importante del cáncer de próstata avanzado. Uno de estos métodos emplea dietilestilbestrol (DES) para suprimir la producción endógena del andrógeno. DES es una sustancia que es conocida por mostrar actividad estrogénica. No obstante, el uso de DES está deteriorado por una significativa toxicidad cardiovascular. Las estrategias para reducir eventos tromboembólicos, tales como la reducción de dosis o el uso de warfarina de sodio no tuvieron éxito (Malkwicz *et al.*, "The role of dietilstilbestrol in the treatment of prostate cancer", *Urology* 2001 Aug.58(2 Suppl 1):108-13). Además, se piensa que la aplicación de DES aumenta el riesgo de cáncer de mama.

Consecuentemente, hay una necesidad de una sustancia estrogénica que pueda ser usada en el tratamiento o prevención de tumores suprimidos por estrógeno, es decir tumores colorrectales o tumores de próstata, y que no suponga un factor de riesgo para el desarrollo de cánceres estimulados por estrógeno o que muestren una toxicidad cardiovascular significativa.

Resumen de la invención

Los inventores han descubierto de forma inesperada que los requisitos mencionados arriba se encuentran en las sustancias estrogénicas que están representadas por la fórmula siguiente



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono.

Un representante conocido de este grupo de sustancias estrogénicas es 1,3,5 (10)-estratieno-3, 15 α ,16 α ,17 β -tetrol, también conocidos por los nombres de estetrol, oestetrol y 15 α -hidroxiestriol. El estetrol es un estrógeno que es producido por el hígado fetal durante el embarazo humano. Los niveles de estetrol no conjugado en el plasma materno alcanzan los niveles de aproximadamente 1,2 ng/ml en un embarazo de término y son aproximadamente 12 veces más elevados en el plasma fetal que en el plasma materno (Tulchinsky *et Al.*, 1975. J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 560-567).

US 5,340,585 y US 5,340,584 describen composiciones y métodos para tratar trastornos ginecológicos benignos, tales como el síndrome premenstrual, que comprenden la administración combinada de una composición con GnRH y una composición estrogénica. Además, US 5,340,585 menciona el uso de tal método para reducir el riesgo de cánceres de mama y de ovario. Estos últimos cánceres son generalmente considerados como cánceres sensibles al estrógeno, es decir cánceres cuya formación y crecimiento son estimulados por estrógenos distintos de los componentes estrogénicos de la presente invención, especialmente estrógenos seleccionados del grupo consistente en 17 β -estradiol, etinilestradiol, así como precursores y metabolitos de los mismos.

Es muy sorprendente que las presentes sustancias estrogénicas no aumenten el riesgo de tumores estimulados por estrógeno ya que el experto en la técnica esperaría que las sustancias estrogénicas potenciaran la formación y el crecimiento de tales tumores. Puesto que las sustancias estrogénicas presentes no parecen mostrar propiedades antagonísticas del estrógeno, este resultado es realmente inesperado.

Se descubrió que las presentes sustancias estrogénicas mostraban una afinidad relativamente alta para el receptor ER α , o a la inversa una afinidad relativamente baja para el receptor ER β . Se cree que la especificidad de este receptor está de alguna manera asociada a la observación de que las presentes sustancias, a diferencia de los estrógenos comúnmente usados, no estimulan la proliferación en los tejidos estimulados por estrógeno. No obstante, los mecanismos que controlan las vías de señalización de ER que son responsables de este fenómeno todavía no se entienden bien, a pesar del considerable esfuerzo científico que se está produciendo en este área.

Es conocido que la mayoría de los estrógenos se enlazan con ambos ERs que, en presencia de coactivadores tisulares específicos y/o correpresores, se enlazan con un elemento de respuesta estrogénica en la región reguladora de genes o bien con otros factores de transcripción. Dada la complejidad de la señalización de ER junto con la expresión tisular específica de ER α y ER β y sus cofactores, se reconoce ahora que los ligandos ER pueden actuar como agonistas de estrógeno o incluso como antagonistas de estrógeno según una manera tejido-específica.

Es también ahora conocido que el estrógeno modula la farmacología celular a través de la expresión genética, y que el efecto del estrógeno es mediado por los receptores de estrógeno. El efecto del receptor de estrógeno en la regulación genética puede ser mediado por una unión directa de ER con el elemento de respuesta del estrógeno, la unión de ER a otros factores de transcripción tales como NF- κ B, C/EBP β y a través de efectos no genómicos que implican receptores de canales iónicos. El progreso de los últimos años ha demostrado que el ER se asocia con coactivadores (p. ej., SRC-1, CBP y SRA) y correpresores (p. ej., SMRT y N-CoR), que también modulan la actividad transcripcional de ER en

una forma tejido-específica y ligando-específica. Además, la prueba ahora sugiere que la mayoría de genes regulados por estrógenos no tienen un elemento de respuesta estrogénica clásico. En estos casos ER interactúa con los factores de transcripción fundamentales para la regulación de estos genes. Los factores de transcripción conocidos por ser modulados en su actividad por ER incluyen, por ejemplo, AP-1, NF- κ B, C/EBP y Sp-1.

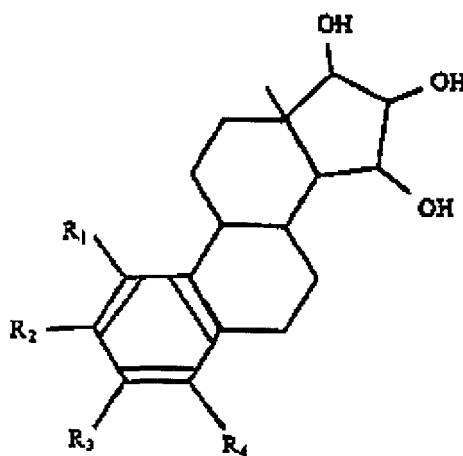
Dada la complejidad de la señal ER, al igual que los diversos tipos de tejidos que expresan ER y sus cofactores, se cree comúnmente que los ligandos ER ya no se pueden clasificar simplemente como antagonistas o agonistas puros. Esta opinión está sostenida por las conclusiones de Paech *et al.* (Science 277: 1508-1510: 1997) que han descrito que el 17 β -estradiol activa un lugar AP-1 en la presencia de ER α , pero inhibe el mismo lugar en presencia de ER β . Por el contrario, los ligandos ER raloxifeno (Eli Lilly & Co.) y tamoxifeno y ICI-182,780 (Zeneca Pharmaceuticals) estimulan el sitio AP-1 a través de ER β , pero inhiben este sitio en presencia de ER α .

ER α y ER β son conocidos por tener distribuciones tisulares superpuestas y diferentes, según se ha analizado predominantemente por RT-PCR o por hibridación *in situ*. Con mucha frecuencia, los tejidos expresan tanto ER α como ER β , pero los receptores están localizados en diferentes tipos de células.

En resumen, aunque los mecanismos por los que el presente compuesto estrogénico ejerce su efecto favorable son aún desconocidos, es evidente que dicho compuesto estrogénico es diferente de sustancias estrogénicas tales como el 17 β -estradiol y el etinilestradiol, en las que muestra una afinidad relativamente alta para el receptor ER α en comparación con el receptor ER β . Resultará también evidente a partir de lo expuesto arriba que esta especificidad puede buenamente ser responsable de la eficacia del presente compuesto estrogénico en el tratamiento o en la prevención de tumores suprimidos por estrógeno sin la desventaja de aumentar el riesgo de tumores estimulados por estrógeno tanto en hembras como en machos.

Descripción detallada de la invención

Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto estrogénico en la producción de un medicamento para el uso en el tratamiento de tumores colorrectales o tumores de próstata en un mamífero, comprendiendo dicho uso la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto estrogénico para dicho mamífero, donde el compuesto estrogénico es seleccionado del grupo que consiste en:



sustancias representadas por la fórmula siguiente, en la que R₁, R₂, R₃, R₄ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono; precursores capaces de liberar una sustancia según la fórmula mencionada cuando se usan en el presente método siendo dichos precursores derivados de las sustancias donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo carboxílico, ácido sulfónico o ácido sulfónico de 1-25 átomos de carbono, tetrahydrofuranilo; tetrahidropiranilo; o un residuo glicosídico de cadena recta o ramificada que contiene 1-20 ácidos glicosídicos por residuo; y mezclas de una o más de las sustancias y/o precursores mencionados.

Como se utiliza en este caso el término "tumor" se refiere a un crecimiento nuevo de tejido donde la multiplicación de células es descontrolada y progresiva. El término tumor comprende tanto tumores malignos como benignos.

El término "tumor suprimido por estrógenos" se refiere a un tumor cuya formación y crecimiento es suprimido por la administración de estrógenos y no está restringido a tumores cuya formación y crecimiento están directamente afectados por estrógenos. Por ejemplo, los tumores suprimidos por estrógenos comprenden también tumores cuya formación y crecimiento son estimulados por andrógenos y cuya formación y crecimiento pueden ser suprimidos por la administración de estrógeno en una cantidad eficaz para inhibir la producción endógena de andrógenos. Ejemplos de tumores de este tipo estimulados por andrógenos que deben ser considerados como tumores suprimidos por estrógenos incluyen tumores de próstata e hipertrofia de próstata.

El término “tumor estimulado por estrógeno” se refiere a un tumor cuya formación y crecimiento es estimulado por estrógenos (endógenos o exógenos), diferentes de los componentes estrogénicos según la presente invención, especialmente estrógenos seleccionados del grupo que consiste en 17 β -estradiol, estrógenos equinos conjugados, etinilestradiol, al igual que precursores y metabolitos de los mismos.

El término “cáncer” se refiere a células que han sufrido una transformación maligna que las convierte en patológicas para el organismo huésped.

Las presentes sustancias estrogénicas son diferentes de los estrógenos biogénicos y sintéticos que son comúnmente aplicados en las formulaciones farmacéuticas en las que el anillo dividido en 5 miembros en el esqueleto esteroide comprende 3 sustituyentes de hidróxilo mejor que 0-2. En una forma de realización particularmente preferida al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄ representa un grupo hidróxilo, significando que la sustancia estrogénica contiene al menos 4 grupos hidróxilo. Preferiblemente, el compuesto estrogénico aplicado como el componente activo en la presente composición es un estrógeno llamado biogénico, es decir, un estrógeno que se encuentra naturalmente en el cuerpo humano, un precursor de un estrógeno biogénico o una mezcla del mismo. Como los estrógenos biogénicos están naturalmente presentes en el cuerpo fetal y femenino, no están previstos efectos secundarios, particularmente si los niveles de suero que resultan de la administración exógena de estrógenos de este tipo no exceden sustancialmente de las concentraciones de origen natural.

En una forma de realización preferida de la presente invención la sustancia estrogénica contiene 4 grupos hidróxilo. En otra forma de realización preferida, no más de 3 de R₁, R₂, R₃, R₄ son átomos de hidrógeno. También, en la fórmula mencionada, R₁ representa preferiblemente un átomo de hidrógeno. En dicha fórmula preferiblemente al menos 2, más preferiblemente al menos 3 de los grupos R₁, R₂, R₃, R₄ representan un átomo de hidrógeno.

Las sustancias estrogénicas según la fórmula comprenden varios enantiómeros puesto que los átomos de carbono que llevan sustituyentes de hidróxilo son quiralmente activos. En una forma de realización preferida, la presente sustancia estrogénica es 15 α -hidroxi sustituida. En otra forma de realización preferida la sustancia es 16 α -hidroxi sustituida. En otra forma de realización preferida, la sustancia es 17 β -hidroxi sustituida. Más preferiblemente las sustancias estrogénicas son 15 α -, 16 α -17 β -trihidroxi sustituidas. Los otros átomos de carbono quiralmente activos en el esqueleto esteroide de los presentes componentes estrogénicos preferiblemente tienen la misma configuración que los átomos de carbono correspondientes en 17 β -estradiol y otros estrógenos biogénicos.

En una forma de realización preferida de la presente invención R₃ representa un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi. En otra forma de realización preferida los grupos R₁, R₂, R₄ representan átomos de hidrógeno, en los que la sustancia es 1,3,5 (10)-estratieno-3,15,16,17-tetrol. Un isómero preferido de la última sustancia es 1,3,5 (10)-estratieno-3, 15 α , 16 α , 17 β -tetrol (estetrol).

La invención también comprende el uso de precursores de las sustancias estrogénicas que constituyen el componente activo en el presente método. Estos precursores son capaces de liberar las sustancias estrogénicas mencionadas cuando se usan en el presente método, p. ej. como resultado de la conversión metabólica y son derivados de las presentes sustancias estrogénicas, donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo carboxílico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono; tetrahidrofuranilo; tetrahidropirranilo; o un residuo glicosídico de cadena recta o ramificada que contiene 1-20 unidades glicosídicas por residuo. Ejemplos típicos de precursores que pueden ser usados de manera adecuada conforme a la invención son ésteres que pueden ser obtenidos al reaccionar los grupos hidróxilo de las sustancias estrogénicas con sustancias que contienen uno o más grupos carboxi (M⁺-OOC-), donde M⁺ representa un catión de hidrógeno o de metal alcalino. Por lo tanto, en una forma de realización particularmente preferida, los precursores son derivados de las sustancias estrogénicas, donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo en dicha fórmula ha sido sustituido por -CO-R, donde R es un radical de hidrocarburo que comprende de 1-25 átomos de carbono. Preferiblemente R es hidrógeno, o un radical alquilo, alquenilo o arilo que comprende de 1-20 átomos de carbono.

El uso según la presente invención comprende el tratamiento de mamíferos tales como ganado bovino, animales domésticos y particularmente seres humanos. El uso también comprende el tratamiento tanto de hembras como de machos, siendo más provechoso cuando se usa en mujeres. El tratamiento puede ser aplicado ventajosamente en hembras premenopáusicas, perimenopáusicas y postmenopáusicas.

El uso presente es particularmente eficaz cuando la administración es continuada durante un periodo de tiempo prolongado. Normalmente, el uso comprende la administración ininterrumpida del componente estrogénico durante un periodo de al menos 5 días. Preferiblemente la administración ininterrumpida es continuada durante al menos 30 días, más preferiblemente durante al menos 90 días.

El presente uso puede usarse de manera adecuada por administración enteral o parenteral del componente estrogénico. El término “administración parenteral”, como se usa aquí, comprende la administración transdérmica, intravenosa, intranasal, intravaginal, pulmonar, bucal, subcutánea, intramuscular e intrauterina. El término “administración enteral” incluye tanto la administración oral como la rectal.

Preferiblemente el modo de administración es seleccionado del grupo que consiste en administración oral, transdérmica, intravenosa, intranasal, intravaginal, pulmonar, rectal, bucal, subcutánea, intramuscular o intrauterina. Más

preferiblemente el modo de administración es seleccionado del grupo que consiste en la administración oral, transdérmica, intravenosa, subcutánea, intranasal, pulmonar y vaginal. En una forma de realización particularmente preferida el presente uso emplea la administración oral, transdérmica, intranasal o subcutánea. Incluso más preferiblemente el presente uso emplea la administración oral o transdérmica.

La administración oral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intranasal, rectal, bucal y pulmonar son idealmente adecuadas para (al menos) una administración diaria. La administración transdérmica e intravaginal son ventajosamente aplicadas a frecuencias entre una vez al día y una vez al mes. Las administraciones intrauterinas son ventajosamente llevadas a cabo a frecuencias de administración entre una vez a la semana y una vez al mes. La administración subcutánea e intramuscular puede ser llevada a cabo también de manera adecuada en forma de inyecciones de depósito en intervalos de 1 semana a 6 meses, preferiblemente en intervalos de 4 semanas a 3 meses.

Por cuestiones de conveniencia, el uso presente preferiblemente utiliza intervalos de administración de 1 día, 1 semana o 1 mes. Son particularmente preferidos los regímenes que emplean una administración oral diaria subcutánea, intravenosa o intranasal, una administración a la semana transdérmica o una vez al mes intravaginal o subcutánea.

Sin tener en cuenta el modo de administración, el componente estrogénico es preferiblemente administrado en una cantidad eficaz para conseguir una concentración de suero sanguíneo de al menos 1 nanogramo por litro, más preferiblemente de al menos 10 nanogramos por litro, más preferiblemente de al menos 100 nanogramos por litro. Generalmente la concentración resultante de suero sanguíneo del componente estrogénico no excederá de 100 μg por litro, preferiblemente no excederá de 50 μg por litro, más preferiblemente no excederá de 25 μg por litro.

De acuerdo con el presente uso el componente estrogénico es normalmente administrado en una cantidad inferior a 1 mg por kg de peso corporal al día, preferiblemente inferior a 0,4 mg por kg de peso corporal al día. Para conseguir un impacto significativo de la administración del componente estrogénico, es aconsejable administrarlo en una cantidad de al menos 1 μg por kg de peso corporal al día. Preferiblemente, la cantidad administrada es de al menos 5 μg por kg de peso corporal al día.

La administración oral del componente activo se hace preferiblemente en una cantidad inferior a 400 μg por kg de peso corporal al día, preferiblemente inferior a 200 μg por kg de peso corporal al día. Para conseguir un impacto significativo de la administración del componente activo, es aconsejable administrar oralmente en una cantidad de al menos 2 μg por kg de peso corporal al día. Preferiblemente, la cantidad oralmente administrada es de al menos 5 μg por kg de peso corporal al día. En el presente tratamiento, particularmente cuando se usa en seres humanos, el componente estrogénico es normalmente administrado en una dosis media de al menos 0,05 mg al día, preferiblemente de al menos 0,1 mg al día. La dosificación máxima es normalmente mantenida por debajo de 40 mg al día, preferiblemente por debajo de 20 mg al día.

El presente tratamiento comprende la administración a un mamífero en necesidad de tal terapia de una cantidad eficaz del componente estrogénico. La cantidad necesaria para ser eficaz variará de un individuo a otro y viene determinada por factores como el género del individuo, el peso corporal, la forma de administración y la eficacia del componente estrogénico particular usado.

En el presente tratamiento, particularmente cuando se usa en seres humanos, el componente estrogénico es normalmente administrado oralmente en una dosis media de entre 0,01 y 20 mg al día, preferiblemente de entre 0,05 y 10 mg al día. De forma similar, la dosificación parenteral es de preferiblemente al menos 0,05, preferiblemente al menos 0,1 mg al día. La dosificación parenteral máxima promedio es mantenida normalmente por debajo de 40 mg al día, preferiblemente por debajo de 20 mg al día.

En una forma de realización particularmente preferida de la invención el uso emplea la administración oral del componente estrogénico activo. El término administración oral según se utiliza aquí también comprende la alimentación oral forzada. Los inventores han descubierto que a pesar de su baja potencia el estetrol y las sustancias estrogénicas relacionadas pueden ser administradas ventajosamente oralmente. Aunque los inventores no quieren ceñirse a la teoría, se cree que la eficacia de sustancias similares al estetrol administradas oralmente resulta de la combinación de propiedades especiales farmacocinéticas (ADME) y farmacodinámicas de estas sustancias.

Los inventores han descubierto que la biodisponibilidad oral de sustancias en forma de estetrol es excepcionalmente alta y que su vida media *in vivo* es considerablemente más larga que aquella de los estrógenos biogénicos comúnmente usados. Así, aunque el estetrol y las sustancias en forma de estetrol tengan una potencia estrogénica relativamente baja, se pueden administrar eficazmente de forma oral porque las dosificaciones orales requeridas para conseguir el efecto deseado son similares a aquellas ya usadas para p. ej. el 17 β -estradiol.

Otra ventaja importante de la administración oral del estetrol y de sustancias en forma de estetrol reside en el hecho de que los efectos hepáticos de estas sustancias son considerados mínimos, puesto que éstas son difícilmente metabolizadas durante el así llamado "primer paso". El efecto del primer paso de los fármacos administrados oralmente se refiere al proceso de degradación del fármaco por el hígado durante una transición del fármaco desde la ingestión inicial hasta la circulación en el flujo sanguíneo. Después de la reabsorción por el lumen intestinal, los ingredientes activos aplicados oralmente se introducen en el organismo por el hígado. Este hecho es de importancia específica para los agentes estrogénicos, porque el hígado es un órgano diana para los estrógenos; la ingesta oral de estrógenos conlleva

como resultado efectos estrogénicos fuertes en el hígado. Las dosis terapéuticamente equivalentes a los estrógenos biogénicos usados comúnmente, cuando se aplican oralmente, suponen respuestas claras de parámetros hepáticos, tales como aumento de SHBG, CBG y angiotensinógeno. Estos efectos hepáticos estrogénicos son también observados cuando se usan formulaciones de estrógenos equinos (los así denominados estrógenos conjugados).

En el caso del tratamiento o prevención del cáncer de próstata, el presente componente estrogénico es administrado de manera adecuada en una cantidad eficaz para inhibir la producción endógena de andrógenos. El presente componente estrogénico se emplea más ventajosamente en la prevención o tratamiento de tumores colorrectales, más preferiblemente en la prevención o tratamiento de tumores de colon.

En una forma de realización particularmente preferida de la presente invención, el componente estrogénico se utiliza para tratar a un mamífero que padece o ha padecido tumores benignos o malignos, particularmente tumores colorrectales. El riesgo de un cáncer estimulado por estrógeno está considerado ser particularmente alto en mamíferos que ya han desarrollado tumores (incluido el adenoma), aunque estos tumores hayan sido extirpados quirúrgicamente o eliminados de otra forma. Consecuentemente, las ventajas del presente uso son particularmente destacadas en el tratamiento de tales mamíferos puesto que el tratamiento con los estrógenos comunes presentaría un riesgo significativo. El presente estrogénico comparado es empleado más ventajosamente en el tratamiento terapéutico de un mamífero que sufre de tumores colorrectales o de próstata.

En una forma de realización preferida, el presente uso comprende la coadministración de un progestógeno en una cantidad eficaz para suprimir la producción endógena de estrógeno. La coadministración de progestógeno ofrece la ventaja adicional de que los progestógenos son conocidos por inhibir el efecto proliferativo de los estrógenos en el endometrio. Aunque los presentes componentes estrogénicos, a diferencia de los estrógenos comunes, no parecen tener un efecto proliferativo pronunciado en el endometrio, la coadministración del progestógeno puede ser aconsejable para excluir cualquier riesgo potencial.

Los ejemplos de progestógenos que pueden ser usados de manera adecuada conforme a la presente invención incluyen: progesterona, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, didrogesterona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-ceto-desogestrel (=etonogestrel), 17-deacetil norgestimato, 19-norprogesterona, acetosipregnenolona, aliletrenol, anagestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest; dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gastrinona, gestodeno, gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol (=linoestrenol), medrogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona (=noretisterona), noretinodrel, norgestrel (incluye d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestriena, normetisterona, progesterona, quingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metileno-19-norpregna-4,15-dieno-20-in-3-ona, tibolona, trimegestona, acetofenuro de algestona, nestorona, promegestona, ésteres de 17-hidroxiprogesterona, 19-nor-17hidroxiprogesterona, 17alfa-etinil-testosterona, 17alfa-etinil-19-nor-testosterona, oxima de d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-ona y precursores de estos componentes que son capaces de liberar *in vivo* estos progestógenos cuando se usan en el presente método. Preferiblemente el progestógeno usado en el presente método es seleccionado del grupo que consiste en progesterona, desogestrel, etonogestrel, gestodeno, dienogest, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, drospirenona, trimegestona, didrogesterona, precursores de estos progestógenos y sus mezclas derivadas.

En principio, las composiciones de GnRH, como se describen en US 5,340,584 y US 5,340,585, también pueden ser empleadas en el presente método. Preferiblemente, no obstante, el presente método no emplea tal composición de GnRH.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- a. al menos 0,05 mg de un componente estrogénico tal y como se ha definido aquí antes;
- b. al menos 0,01 mg de un componente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de 5 α -reductasa; antiandrógenos; inhibidores de citocromo P450_{17 α} ; bloqueantes α 1 adrenoceptores; e inhibidores microtubulares; y
- c. excipiente farmacéuticamente aceptable.

El tratamiento y profilaxis de los tumores suprimidos por estrógeno con una combinación del presente componente estrogénico y los componentes de antitumorales mencionados es más eficaz que el tratamiento o la profilaxis con solamente el componente estrogénico o el componente antitumoral. Tal tratamiento combinatorio es particularmente eficaz si el componente antitumoral es capaz de inhibir de la acción andrógena *in vivo*, p. ej. inhibiendo la biosíntesis de los andrógenos (inhibidores de la 5 α -reductasa y e inhibidores del citocromo P450_{17 α}) o por unión competitiva al receptor andrógeno (antiandrógeno).

En un artículo de estudio de Jarman *et al.* ("Inhibitors of enzymes of androgen biosynthesis: cytochrome P450_{17 α} and 5 α -steroid reductase", Nat Prod Rep. 1998 Oct;15(5):495-512) se explica que los inhibidores de la 5 α -reductasa y del citocromo P450_{17 α} pueden ser usados como armas potenciales en la lucha contra el carcinoma prostático y la hipertrofia prostática benigna. Los autores observan que aproximadamente el 80% de los pacientes con cáncer prostático tienen una enfermedad andrógena dependiente y responden a ablación hormonal. Puesto que los inhibidores del cito-

cromo P450_{17 α} previenen la biosíntesis de la deshidropiandrosterona andrógena, que es un precursor de la testosterona y de 5 α -dihidrotestosterona, y que los inhibidores de 5 α -reductasa previenen la biosíntesis de 5 α -dihidrotestosterona, que es un andrógeno considerado particularmente nocivo, estos inhibidores enzimáticos pueden ser empleados ventajosamente en el tratamiento de cánceres prostáticos.

Ejemplos de inhibidores de 5 α -reductasa que pueden ser empleados de manera adecuada conforme a la presente invención incluyen extracto de finasteride, dutasteride (GI-198745), epristeride, turosteride y de lipidosterol. Abiraterone es un ejemplo de un inhibidor de citocromo P450_{17 α} que puede ser empleado ventajosamente conforme a la invención. Los antiandrógenos para el uso en el presente método son preferentemente seleccionados del grupo que consiste en acetato de ciproterona, acetato de osaterona, acetato de clormadinona, flutamida, nilutamida y bicalutamida.

El fracaso del tratamiento en el cáncer de próstata es normalmente debido al desarrollo de la independencia del andrógeno y resistencia a los fármacos quimioterapéuticos en una fase avanzada. Recientemente, se describió que los antagonistas α 1-adrenoceptores, tales como la terazosina, son capaces de inhibir el crecimiento celular del cáncer de próstata. Xu *et al.* ("The α 1-adrenoceptor antagonist terazosin induces prostate cancer cell death through a p53 and Rb independent pathway", *Oncol Rep.* 2003 Sep-Oct;10(5):1555- 60) informa que la terazosina inhibe no sólo el crecimiento celular del cáncer de próstata sino la capacidad de formar colonias, que es el objetivo principal de la quimioterapia. Ejemplos de los antagonistas α 1-adrenoceptores que pueden ser usados conforme a la invención incluyen terazosin, ABT-980, ABT-627, doxazosina, prazosina, alfuzosina, indoramina y tamsulosina.

Los inhibidores microtubulares han sido propuestos como agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer de próstata. Picus y Schultz ("Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results", *Semin Oncol.* 1999 Oct;26(5 Suppl 17):14-8) 4-8) describe la actividad duradera sustancial para el docetaxel como terapia de único agente para el cáncer de próstata con hormona refractaria. Ejemplos adecuados de inhibidores microtubulares incluyen taxotere y paclitaxel.

Una forma de realización específica de la invención se refiere a un sistema de administración de medicamentos que comprende una composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente, siendo seleccionado dicho sistema de administración de medicamentos del grupo que consiste en una unidad de dosificación oral; un fluido inyectable; un supositorio; un gel; y una crema.

Otra forma de realización específica se refiere a un kit farmacéutico que comprende una o más unidades de dosificación que contienen al menos 0,05 mg del componente estrogénico tal y como se ha definido aquí antes y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una o más unidades de dosificación conteniendo al menos 0,01 mg de un componente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de 5 α -reductasa; antiandrógenos; inhibidores del citocromo P450_{17 α} ; bloqueantes α 1 adrenoceptores; y los inhibidores microtubulares y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización particularmente preferida, las unidades de dosificación mencionadas son unidades de dosificación oral.

La invención está también ilustrada por los ejemplos siguientes:

Ejemplos

Ejemplo 1

Se ha realizado un estudio para examinar el efecto del estetrol en el cáncer de colon producido por 1,2 dimetilhidrazina (DMH) en ratas hembras ovariectomizadas.

Se ha elegido el desarrollo de cáncer producido por DMH como un modelo de "tumores suprimidos por estrógeno", porque imita cercanamente la situación humana de carcinomas de colon:

- 1) los tumores crecen ortotópicamente y pueden ser clasificados como adenocarcinoma con las mismas pruebas histológicas,
- 2) la vía de formación metastática es la misma (los tumores crecen de forma relativamente lenta y evolucionan de adenoma a cáncer) y
- 3) el 17beta-estradiol confiere protección en el modelo, como ha sido previamente publicado (Greene *et al.*, 1987, *J. Surgical Research*, 43, 476-487; Madara *et al.*, 1983, *Am. J. Pathology*, 110, 230-235; Smirnoff *et al.*, 1999, *Oncology Research*, 11, 255-264).

Una semana antes de la inducción de carcinomas de colon, cincuenta ratas Sprague-Dawley hembras sexualmente maduras, con un peso entre 150 y 200 gramos (Harlan, Holanda), son quirúrgicamente castradas por eliminación de los ovarios. Durante el experimento las ratas son mantenidas en jaulas de plástico separadas en ciclos de 12 horas día/noche y con libre acceso permitido a la comida (Purina chow) y agua.

ES 2 298 570 T3

Los animales son repartidos de forma aleatoria en uno o cinco grupos, cada uno consistente en 10 ratas, que, empezando tres días después de la ovariectomía y finalizando en la autopsia, reciben placebo o tratamiento de estetrol durante el experimento como sigue:

- Grupo 1 animales que reciben tratamiento oral de placebo con un vehículo de 3,0 ml/kg/día (20% peso/vol solución de hidroxipropil-beta-ciclodextrina en agua);

- Grupo 2 animales que reciben oralmente estetrol en una única dosis diaria de 0,1 mg/kg;

- Grupo 3 animales que reciben oralmente estetrol en una única dosis diaria de 0,3 mg/kg;

- Grupo 4 animales que reciben oralmente estetrol en una única dosis diaria de 1,0 mg/kg;

- Grupo 5 animales que reciben oralmente estetrol en una única dosis diaria de 3,0 mg/kg.

Empezando una semana después de la ovariectomía, a los animales de todos grupos se les da subcutáneamente, a intervalos semanales, inyecciones de DMH (14,7 mg de dihidrocloruro de DMH por 100 gramos de peso corporal) durante 5 semanas consecutivas, usando una solución recién preparada de dihidrocloruro de DMH en una solución salina equilibrada de Hank.

Quince semanas después de la primera administración de DHM, las ratas son sacrificadas. En la necropsia, a cada animal se le practica una incisión y el colon es abierto y examinado detalladamente para cualesquiera tumores muy visibles antes del procesamiento adicional para el análisis microscópico. Los criterios para determinar la malignidad están basados en el examen de las características histológicas de los tumores y las pruebas que muestran la invasión del tumor en los estratos de la submucosa. Sólo los tumores malignos son incluidos en el análisis de eficacia.

En las ratas que han sido tratadas sólo con vehículo, la administración de DMH resulta invariablemente en el desarrollo de tumores de colon malignos. En los grupos de animales tratados con una gama de dosificación en aumento de estetrol según se ha expuesto, el número de tumores malignos decrece en función del aumento de la dosis oral de estetrol de 0,1 a 3,0 mg/kg/día.

Ejemplo 2

Los ensayos de unión de esteroides competitivos fueron usados para determinar la afinidad de unión relativa de estetrol (E4), en comparación con 17α -etinilestradiol y 17β -estradiol (E2), a las formas α y β del receptor de estrógeno (ER) humano.

El método empleado fue adaptado de la bibliografía científica y descrito en detalle por Osbourn *et al.* (1993, Biochemistry, 32, 6229-6236). Las proteínas recombinantes humanas ER α y ER β fueron purificadas de las células Sf9 transfectadas. Los ensayos *in vitro* implicaron el uso de proteínas ER α o ER β y [3 H]E2, a una concentración fija de 0,5 nM, como el ligando marcado. Las proteínas recombinantes humanas ER α o ER β fueron disueltas en un tampón de unión (10 mM de Tris-HCL, pH 7.5, 10% de glicerol, 1 mM de DTT, 1 mg/ml de BSA) y las partes alícuotas duplicadas fueron luego incubadas con [3 H]E2 en una concentración final de 0,5 nM, junto con un vehículo de control (0,4% de DMSO), o la misma cantidad de vehículo conteniendo concentraciones en aumento de ligandos esteroides no marcados como competidores. Tras la incubación durante 2 horas a 25°C, los ligandos no unidos fueron eliminados y las cantidades de [3 H]E2 unidas a proteínas ER α o ER β fueron medidas. Las cantidades promedio de [3 H]E2 unidas a proteínas ER α o ER β en cada concentración de competidor fueron usadas para hacer curvas de inhibición. Los valores de IC50 fueron además determinados por un análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados. Las constantes de inhibición (Ki) fueron calculadas usando la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng *et Al.*, 1973, Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108), usando la IC50 medida de los componentes evaluados, la concentración de radioligando empleado en el ensayo, y los valores históricos para el kd del radioligando, que fueron establecidos como 0,2 nM y 0,13 nM para ER α y ER β , respectivamente. Los resultados del ensayo bioquímico para E4 están presentados como la inhibición porcentual de unión específica en tres experimentos separados (Tabla 1). Para comparar las afinidades de unión de E4, EE y E2 a las proteínas ER α y ER β humanas, los valores Ki observados experimentalmente están mostrados en la Tabla 2. Según la comparación con EE y E2, E4 demuestra un único perfil de unión con una preferencia fuerte (400%) para unirse a la proteína ER α (Tabla 2). Por el contrario, los valores Ki para la proteína ER β son más pronunciados para los ligandos esteroides EE y E2 (Tabla 2).

TABLA 1

Inhibición porcentual de unión específica para las proteínas ER α y ER β que usan E4 como ligando esteroide no marcado y 0,5 nM [3H] como competidor marcado. Se muestran los resultados de tres experimentos separados

Concentración final de E4	Inhibición porcentual de unión específica en					
	Ensayo de unión del esteroide ER α			Ensayo de unión del esteroide ER β		
	Prueba 1	prueba 2	prueba 3	prueba 1	prueba 2	prueba 3
1 μ M	98	nd	nd	87	90	95
0,3 μ M	92	94	101	74	74	77
0,1 μ M	83	85	86	56	54	50
0,03 μ M	64	66	63	19	25	30
10 nM	43	32	28	nd	nd	nd
3 nM	26	17	11	nd	nd	Nd
nd: no determinado						

TABLA 2

Constantes de inhibición determinadas experimentalmente (Ki) para el estetrol (E4), 17 α -etinilestradiol (EE) y 17 β -estradiol (E2) para las proteínas humanas ER α y ER β . Se muestra también la preferencia relativa para la unión a la proteína ER α

Ligandos esteroides	Ki ER α (nM)	Ki ER β (nM)	(%)preferencia relativa ER α /ER β
EE	0,23	0,025	11
E2	0,21	0,015	7
E4	4,9	19	400

Ejemplo 3

Además para valorar la eficacia antitumoral de las sustancias estrogénicas de la presente invención, el estetrol fue evaluado en el modelo de tumor de ratas inducido por 7, 12-dimetil-benz(a)antraceno (DMBA). Este modelo, originalmente desarrollado por Huggins *et al.*, 1961 (Nature, 19, 204-207), ha sido usado ampliamente y es un modelo generalmente aceptado con valor predictivo para los agentes antitumorales en seres humanos. El crecimiento de los tumores inducidos por DMBA en ratas representa un ejemplo de "cánceres estimulados por estrógeno" y depende de estradiol producido endógenamente o estrógenos administrados exógenamente y prolactina (Sylvester *et al.*, 1982, Cancer Research, 42, 4943-4947). La ovariectomía (Hollingsworth *et al.*, 1998, Breast Cancer Research and Treatment, 47, 63-70), andrógenos (Dauvois *et al.*, 1989, Breast Cancer Treatment, 14, 299-306), tamoxifeno (Hollingsworth *et al.*, 1998, Breast Cancer Research and Treatment, 47, 63-70), progestógenos (Kelly *et al.* 1979, Eur. J. Cancer, 15, 1243-1251; Russo *et al.*, 1987, Lab. Invest. 57, 112-137) y análogos de GnRH (Hollingsworth *et al.*, 1998, Breast Cancer Research and Treatment, 47, 63-70) todos han demostrado ser tratamientos antitumorales eficaces en el modelo de DMBA.

Ochenta y cuatro ratas hembras Sprague-Dawley (Harlan, Holanda) fueron alojadas en grupo, mantenidas en un ambiente de 12 horas día/noche, y alimentadas con una dieta sin soja (SDS England) y agua ad libitum. Los animales fueron pesados semanalmente. Una semana antes de la inducción del carcinoma mamario, 12 animales (de 43 días de edad) fueron castrados quirúrgicamente por eliminación de los ovarios. A la edad de 50 días, se administró a todos los animales una dosis oral única de 16 mg de DMBA para inducir el desarrollo del tumor. Posteriormente los animales fueron además asignados a uno de siete grupos (n=12), recibiendo placebo o el tratamiento siguiente:

- *Grupo 1* los animales recibieron un tratamiento oral con placebo con un excipiente de 3,0 ml/kg/día (20% peso/vol de solución de hidroxipropil- beta-ciclodextrina en agua);

- *Grupo 2* los animales castrados quirúrgicamente recibieron un tratamiento con placebo con un excipiente de 3,0 ml/kg/día;

- *Grupo 3* los animales recibieron el antiestrógeno tamoxifeno administrado oralmente en una única dosis diaria de 3 mg/kg;

- *Grupo 4* los animales recibieron etinil estradiol (EE) oralmente en una única dosis diaria de 0,025 mg/kg;

- *Grupo 5* los animales recibieron etinil estradiol (EE) oralmente en una única dosis diaria de 0,125 mg/kg;

- *Grupo 6* los animales recibieron estetrol (E4) oralmente en una única dosis diaria de 0,5 mg/kg; y

- *Grupo 7* los animales recibieron estetrol (E4) oralmente en una única dosis diaria de 2,5 mg/kg.

Las dosis de EE y E4 estaban basadas en datos de estudios precedentes, mostrando equipotencia de 0,025 mg/kg/día de EE y 0,5 mg/kg/día de E4 en modelos agonísticos de prevención de la reabsorción del hueso, la prevención de sofocos y de la cornificación vaginal. De forma similar, las dosis de 0,125 mg/kg/día de EE y 2,5 mg/kg/día de E4 mostraban equipotencia en la estrogenicidad *in vivo* en la prevención de la reabsorción del hueso, en la prevención de sofocos y de la cornificación vaginal.

Durante el periodo de tratamiento de 8 semanas, la aparición de tumores palpables y el número de tumores fueron determinados semanalmente. A las 8 semanas, en la necropsia, se tomaron las medidas finales. El número de tumores en la necropsia está representado en la Figura 1. Como está claramente demostrado por la ausencia de tumores en los animales ovariectomizados (grupo 2), el desarrollo de los tumores mamarios inducidos por DMBA es estrógeno dependiente. Como se esperaba, también el tamoxifeno mostró propiedades antitumorales por inhibición del desarrollo de tumores mamarios en este modelo. Sorprendentemente, y en contraste al efecto visto con la dosis de 0,125 mg/kg/día de EE, E4 a una dosis agonística equipotente de 2,5 mg/kg/día suprimió notablemente el desarrollo del tumor mamario. Además, esta dosis particular de E4 fue tan eficaz como el tamoxifeno en la prevención del crecimiento de tumores inducidos por DMBA.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el solicitante ha sido recopilada exclusivamente para la información del lector. No forma parte del documento de patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

Patentes citadas en la descripción

- US 6291456 B, Signal Pharmaceuticals Inc. [0004]
- US 5340585 A [0011] [0011] [0047]
- US 5340584 A [0011] [0047].

Bibliografía distinta de patentes citada en la descripción

- **AL-AIIAWI** *et al.* Estrogen and colon cancer: current issues *Climacteric*, 2002, vol. 5, 3-14 [0003].
- **CUSHING** *et al.* *Obstet. Gynecol.*, 1998, vol. 91, 35-39 [0005].
- **TAVANI** *et al.* *Drugs Aging*, 1999, vol. 14, 347-357 [0005] [0005].
- **PIKE** *et al.* *Steroids*, 2000, vol. 65, 659-664 [0005].
- **HEINIG** *et al.* *European Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2002, vol. 102, 67-73 [0005].

ES 2 298 570 T3

- **MALKWICZ** *et al.* The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer *Urology*, 2001, vol. 58, no. 2 Suppl 1. 108-13 [0007].

- **TULCHINSKY** *et al.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, vol. 40, 560-567 [0010].

- **PAECH** *et al.* *Science*, 1997, vol. 277, 1508-1510 [0016].

- **JARMAN** *et al.* Inhibitors of enzymes of androgen biosynthesis: cytochrome P45017 α and 5 α -steroid reductase *Nat Prod Rep.*, 1998, vol. 15, no. 5. 495-512 [0050].

- **XU** *et al.* The alphas-adrenoceptor antagonist terazosin induces prostate cancer cell death through a p53 and Rb independent pathway *Oncol Rep.*, 2003, vol. 10, no. 5. 1555-60 [0052].

- **PICUS SCHULTZ** Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results *Semin Oncol.*, 1999, vol. 26, no. 5 Suppl 17. 14-8 [0053].

- **GREENE** *et al.* *J. Surgical Research*, 1987, vol. 43, 476-487 [0058].

- **MADARA** *et al.* *Am. J. Pathology*, 1983, vol. 110, 230-235 [0058].

- **SMIRNOFF** *et al.* *Oncology Research*, 1999, vol. 11, 255-264 [0058].

- **OSBOURN** *et al.* *Biochemistry*, 1993, vol. 32, 6229-6236 [0065].

- **CHENG** *et al.* *Biochem. Pharmacol.*, 1973, vol. 22, 3099-3108 [0065].

- **HUGGINS** *et al.* *Nature*, 1961, vol. 19, 204-207 [0066].

- **SYLVESTER** *et al.* *Cancer Research*, 1982, vol. 42, 4943-4947 [0066].

- **HOLLINGSWORTH** *et al.* *Breast Cancer Research and Treatment*, 1998, vol. 47, 63-70 [0066] [0066] [0066].

- **DAUVOIS** *et al.* *Breast Cancer Treatment*, 1989, vol. 14, 299-306 [0066].

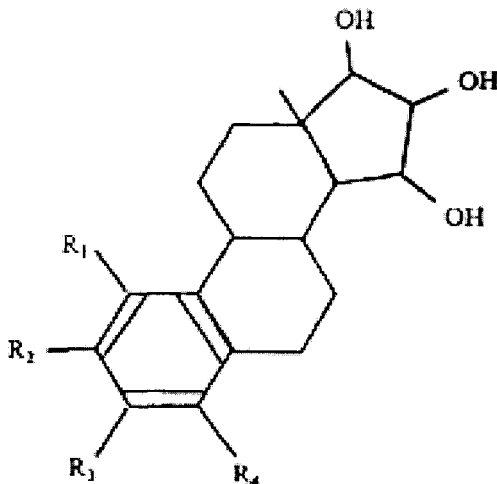
- **KELLY** *et al.* *Eur. J. Cancer*, 1979, vol. 15, 1243-1251 [0066].

- **RUSSO** *et al.* *Lab. Invest.*, 1987, vol. 57, 112-137 [0066].

REIVINDICACIONES

1. Uso de un componente estrogénico seleccionado del grupo que consiste en:

sustancias representadas por la fórmula siguiente



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxilo

o un grupo alcoxi con 1-5 átomos de carbono;

precusores capaces de liberar una sustancia según la fórmula mencionada cuando se usan en el método presente, dichos precusores siendo derivados de dichas sustancias donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidróxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo carboxílico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono; tetrahidrofuranilo; tetrahidropiranilo; o residuo glicosídico de cadena recta o ramificada que contiene 1-20 unidades glicosídicas por residuo; y

mezclas de una o más de las sustancias y/o precusores mencionados; en la producción de una composición farmacéutica para el uso en un método de tratamiento o prevención de tumores colorrectales o tumores de próstata en un mamífero, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del componente estrogénico para dicho mamífero.

2. Uso según la reivindicación 1, donde no más de 3 de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 son átomos de hidrógeno.

3. Uso según la reivindicación 1 o 2, donde R_3 representa un grupo hidróxilo o un grupo alcoxi.

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde al menos 3 de los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan átomos de hidrógeno.

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el método comprende la administración ininterrumpida del componente estrogénico durante un periodo de al menos 5 días, preferiblemente de al menos 30 días.

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el método comprende la administración oral, transdérmica, intravenosa o subcutánea del componente estrogénico.

7. Uso según la reivindicación 6, donde el método comprende la administración oral.

8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el componente estrogénico es administrado en una cantidad de al menos $1 \mu\text{g}$ por kg de peso corporal al día, preferiblemente de al menos $5 \mu\text{g}$ por kg de peso corporal al día.

9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el mamífero padece o ha padecido de tumores benignos o malignos, particularmente tumores colorrectales.

10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el mamífero es una hembra, particularmente una mujer.

11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el método comprende la coadministración de un progestógeno.

ES 2 298 570 T3

12. Composición farmacéutica que contiene:

- a. al menos 0,05 mg de un componente estrogénico tal y como se define en la reivindicación 1;
- b. al menos 0,01 mg de un componente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de 5 α -reductasa; antiandrógenos; inhibidores de citocromo P450_{17 α} ; bloqueantes α 1 adrenoceptores; e inhibidores microtubulares y
- c. excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, donde el componente antitumoral es seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de 5 α -reductasa; antiandrógenos; e inhibidores de citocromo P450_{17 α} .

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, donde el componente antitumoral es seleccionado del grupo que consiste en finasteride, dutasteride (GI-198745), epristeride, turosteride, extracto de lipidosterol, acetato de ciproterona, acetato de osaterona, acetato de clormadinona, flutamide, nilutamide, bicalutamide y abiraterona.

15. Sistema de administración de medicamentos que comprende una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 12-14, siendo seleccionado dicho sistema de administración de medicamentos del grupo que consiste en una unidad de dosificación oral; un fluido inyectable; un supositorio; un gel; y una crema.

16. Kit farmacéutico que comprende una o más unidades de dosificación que contienen al menos 0,05 mg del componente estrogénico tal y como se define en la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y una o más unidades de dosificación que contienen al menos 0,01 mg de un componente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de 5 α -reductasa; antiandrógenos; inhibidores de citocromo P450_{17 α} ; bloqueantes α 1 adrenoceptores; e inhibidores microtubulares y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Kit farmacéutico según la reivindicación 16, donde las unidades de dosificación son unidades de dosificación oral.

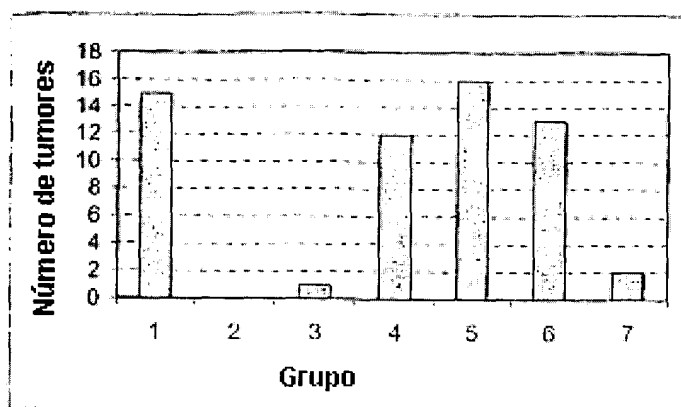


Figura 1. Número de tumores por grupo de tratamiento (n=12)

Grupo 1 tratamiento oral con 3,0 ml/kg/día de vehículo

Grupo 2 animales castrados quirúrgicamente recibiendo tratamiento con placebo con 3.0 ml/kg/día de vehículo;

Grupo 3 tamoxifeno 3 mg/kg/día oralmente

Grupo 4 etinilestradiol (EE) 0,025 mg/kg/día oralmente;

Grupo 5 EE 0,125 mg/kg/día oralmente;

Grupo 6 estetrol (E4) 0,5 mg/kg/día oralmente;

Grupo 7 E4 2,5 mg/kg/día oralmente;