

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 818**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/28 (2006.01)

A61P 5/46 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2020** **PCT/US2020/020915**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.09.2020** **WO20180942**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2020** **E 20717363 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023** **EP 3935068**

54 Título: **Profármacos de abiraterona**

30 Prioridad:

06.03.2019 US 201962814568 P

17.05.2019 US 201962849259 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.04.2024

73 Titular/es:

PROPELLA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
480 Hillsboro Street Suite 130A
Pittsboro, NC 27312, US

72 Inventor/es:

SHARP, MATTHEW, J. y
MOORE, WILLIAM, R.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 964 818 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

Profármacos de abiraterona

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de las Solicitudes Provisionales de los EE.UU. N.º 62/814.568, presentada el 6 de marzo de 2019, y 62/849.259, presentada el 17 de mayo de 2019.

La presente divulgación se refiere en general a profármacos novedosos de abiraterona y a formulaciones parenterales a base de depósito, de acción prolongada, de profármacos de abiraterona. La divulgación está sujeta a una amplia gama de aplicaciones, tales como para inyección intramuscular (IM) a un paciente que padece un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas androgénicas o estrogénicas, incluyendo diversos tipos de cáncer (tales como el cáncer de próstata, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de ovario, etc.), y para el tratamiento de síndromes no oncológicos debidos a la sobreproducción de andrógenos (incluyendo la hiperplasia suprarrenal congénita tanto clásica como no clásica, la endometriosis, el síndrome de ovario poliquístico, la pubertad precoz, el hirsutismo, etc.) o debido a la sobreproducción de glucocorticoides, normalmente cortisol en condiciones tales como el síndrome de Cushing o la enfermedad de Cushing.

Antecedentes

- 20 La abiraterona ((3β)-17-(piridin-3-il)androsta-5,16-dien-3-ol; N.º de CAS: 154229-19-3); Fórmula: C₂₄H₃₁NO; Peso mol.: 349,5 g/mol) es un inhibidor de CYP17A1 (que es un miembro de la superfamilia del citocromo P450 de enzimas que catalizan la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos y están implicadas en el metabolismo de fármacos). CYP17A1 tiene tanto actividad 17α-hidroxilasa como actividad 17,20-liasa. La abiraterona inhibe potente y selectivamente las actividades de ambas enzimas 17α-hidroxilasa y 17,20-liasa de CYP17A1. La actividad 17α-hidroxilasa de CYP17A1 es necesaria para la generación de glucocorticoides tales como el cortisol. Sin embargo, ambas actividades hidroxilasa y 17,20-liasa de CYP17A1 son necesarias para la producción de esteroides androgénicos (por ejemplo, androstenodiona, testosterona y dihidrotestosterona) y estrogénicos (estrón, estradiol, estratriol) a través de la conversión de 17α-hidroxipregnenolona en el precursor de esteroides sexuales, deshidroepiandrosterona, véase la FIG. 14D. Por lo tanto, la abiraterona interfiere con la síntesis de andrógenos y estrógenos en las gónadas (principalmente en los testículos y los ovarios) y extragonadalmente (por ejemplo, en las glándulas suprarrenales y en los propios tumores).

- Aunque la abiraterona en sí misma se absorbe mal, se puede administrar por vía oral como un profármaco acetato de abiraterona. El acetato de abiraterona también se absorbe mal, pero se puede convertir en abiraterona en el intestino, que se absorbe mal en el torrente sanguíneo después de la escisión del profármaco de acetato. El acetato de abiraterona ((3β)-17-(3-piridil)androsta-5, acetato; N.º de CAS 154229-18-2) está aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración o sensible a la castración con la marca comercial Zytiga®. El acetato de abiraterona ahora también está disponible a nivel mundial.

- 40 Se sabe que el acetato de abiraterona administrado por vía oral no se absorbe en el tracto gastrointestinal (y no se detecta en el plasma sanguíneo). En cambio, se ha demostrado que el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona en el entorno intraluminal, dando como resultado la generación de sobresaturación de abiraterona, que es responsable de crear la fuerte fuerza impulsora para la absorción de abiraterona (Stappaerts *et al.*, *Eur. J. Pharmaceutics Biopharmaceutics* 90: 1, 2015).

- Debido a que la abiraterona bloquea la producción fisiológica normal de esteroides por parte de las glándulas suprarrenales, su formulación de profármaco se prescribe habitualmente con la administración de una dosis baja de un esteroide para prevenir la insuficiencia suprarrenal. De hecho, 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 y pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración. La información de prescripción proporcionada con Zytiga® recomienda la administración oral de 1.000 mg (4 x comprimidos de 250 mg) una vez por día en combinación con prednisona (5 mg) administrada por vía oral dos veces al día para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración o una vez por día para pacientes con cáncer de próstata sensibles a la castración. En Europa, el uso de Zytiga® está aprobado en combinación con prednisona o prednisolona.

- Debido a que la administración del acetato de abiraterona con alimentos aumenta la absorción del acetato de abiraterona (y, por lo tanto, tiene el potencial de como resultado exposiciones aumentadas y muy variables, que potencialmente pueden provocar diversos efectos secundarios, incluyendo efectos secundarios cardiovasculares y/o hepatotoxicidad, etc.), el profármaco se debe consumir con el estómago vacío al menos una hora antes, o dos horas después, de una comida. De hecho, la información de prescripción de Zytiga® establece que se debe tomar con el estómago vacío y que no se debe consumir ningún alimento durante al menos dos horas antes de la dosificación oral y al menos una hora después de la dosificación oral.

- 65 La información de prescripción explica que para una dosis oral diaria de 1.000 mg de Zytiga® en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, los valores de C_{máx} en estado estacionario de la abiraterona fueron

de 226 ± 178 ng/ml (media $\pm$ DE) y sus valores de área bajo la curva (AUC) fueron de 1173 ± 690 ng.h/ml (media $\pm$ DE). Un estudio cruzado de dosis única (1.000 mg) de Zytiga® en sujetos sanos descubrió que la exposición sistémica de la abiraterona aumentó cuando Zytiga® se administró con alimentos. Específicamente, los valores de $C_{\max}$ y de AUC de la abiraterona fueron aproximadamente 7 y 5 veces mayores, respectivamente, cuando Zytiga® se administró con una comida baja en grasas (7 % de grasa, 300 calorías) y aproximadamente 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando Zytiga® se administró con una comida rica en grasas (57 % de grasa, 825 calorías).

La forma oral de dosificación sólida actualmente aprobada del profármaco acetato de abiraterona tiene varias desventajas. Por ejemplo, tiene una biodisponibilidad muy baja que requiere una gran carga de píldoras diaria para los pacientes (4 x comprimidos de 250 mg una vez por día). Además, provoca niveles sanguíneos muy variables en los pacientes debido a la combinación de baja biodisponibilidad y un efecto de los alimentos grande. Adicionalmente, como la abiraterona se aclara rápidamente, esta pauta posológica de dosificación aprobada da como resultado una $C_{\min}$ diaria de abiraterona, que se cree que se asocia a una pérdida de efecto terapéutico en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

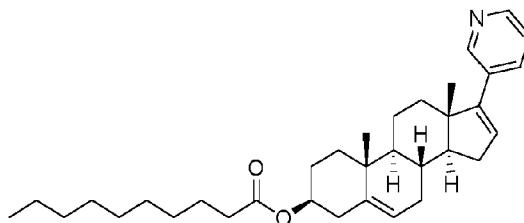
El documento WO-A-2014/111815 desvela los derivados de abiraterona de éster de hexanoato, éster de heptanoato, carbonato de n-pentilo, carbonato de n-hexilo, carbamato de n-pentilo y carbamato de n-hexilo.

Se han explorado modos de administración no orales (por ejemplo, vías parenterales) para otras clases de fármacos. Sin embargo, hasta la fecha, no existen formulaciones de profármaco inyectables de liberación sostenida de abiraterona.

Sumario

La presente divulgación proporciona profármacos novedosos de abiraterona, formulaciones de profármacos de abiraterona de acción prolongada y métodos de uso de los mismos, por ejemplo, en el tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales y/o un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o glucocorticoides. Normalmente, los profármacos de abiraterona novedosos desvelados en el presente documento pueden ser un éster de ácido graso de abiraterona, que, tras la escisión, libera abiraterona y un componente de ácido graso seguro y degradable. Como se detalla en el presente documento, en comparación con la formulación oral de acetato de abiraterona, el profármaco de abiraterona novedoso y las formulaciones desveladas en el presente documento son un gran avance porque proporcionan una biodisponibilidad aumentada, la eliminación del efecto de los alimentos, una carga de píldoras reducida, una frecuencia de dosificación menos frecuente y niveles plasmáticos sanguíneos eficaces sostenidos de abiraterona, por ejemplo, exposiciones plasmáticas continuas por encima de los niveles de $C_{\min}$ diarios observados para la administración oral de acetato de abiraterona, por ejemplo, durante al menos una semana, normalmente, durante al menos dos semanas después de la administración de la formulación de profármaco de abiraterona. Adicionalmente, los estudios de farmacocinética y farmacodinamia del decanoato de abiraterona demuestran que el profármaco de abiraterona novedoso y las formulaciones desveladas en el presente documento son adecuadas para la dosificación una vez por semana, una vez por mes o incluso menos frecuentemente, para tratar a un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides descritos en el presente documento. Esta característica por sí sola representa una mejora significativa con respecto a los comprimidos de Zytiga® comercializados actualmente, que requieren una gran carga de píldoras diaria para los pacientes (4 x comprimidos de 250 mg una vez por día).

La invención reivindicada actualmente se refiere a un profármaco de abiraterona novedoso, decanoato de abiraterona, que tiene una fórmula de



En una realización representativa, se proporciona una formulación de profármaco de abiraterona para la administración parenteral a un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides (por ejemplo, cortisol). En un aspecto, la formulación incluye decanoato de abiraterona y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables (de manera que, por ejemplo, la formulación de profármaco está presente como una solución o suspensión en un aceite farmacéuticamente aceptable, tal como un aceite de origen vegetal o un aceite sintético que incluye mono o diglicéridos sintéticos de ácido graso; por ejemplo, la formulación de profármaco puede estar presente como una solución o suspensión en aceite vegetal y otros cosolventes y excipientes).

En algunas realizaciones, la formulación de profármaco de abiraterona se puede formular para inyección

intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea.

Normalmente, tras la administración de una formulación (por ejemplo, la formulación de profármaco de abiraterona del presente documento), se consigue una concentración plasmática sanguínea terapéutica de abiraterona que persiste durante al menos una semana, por ejemplo, al menos dos semanas y hasta cuatro o más semanas. En un aspecto, la concentración plasmática sanguínea terapéutica de abiraterona es de al menos 1 ng/ml, por ejemplo, al menos 1 ng/ml, al menos 2 ng/ml, al menos 4 ng/ml o al menos 8 ng/ml, después de la administración parenteral de la formulación de profármaco. En algunas realizaciones, la concentración plasmática sanguínea terapéutica de abiraterona también puede ser de aproximadamente 0,5 ng/ml o superior. La administración parenteral se puede realizar a través de inyección IM, inyección intradérmica o inyección subcutánea. En un aspecto, la formulación es adecuada para el tratamiento de trastornos benignos o malignos dependientes de hormonas sexuales tales como trastornos dependientes de andrógenos y trastornos dependientes de estrógenos, tales como cánceres dependientes de andrógenos o dependientes de estrógenos. Los trastornos benignos o malignos dependientes de hormonas sexuales pueden incluir el cáncer de próstata y el cáncer de mama. El cáncer de próstata puede incluir el cáncer de próstata resistente a la castración y el cáncer de próstata sensible a la castración. En algunas realizaciones, los trastornos benignos o malignos dependientes de hormonas sexuales pueden incluir diversos cánceres, tales como el cáncer de ovario, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, etc. Se espera que la inhibición de CYP17A1 reduzca la sobreproducción de andrógenos y glucocorticoides (por ejemplo, cortisol). La formulación de profármaco de abiraterona en el presente documento no se limita al tratamiento de afecciones oncológicas descritas en el presente documento, sino que también se puede usar para el tratamiento de síndromes no oncológicos debidos al exceso de andrógenos y glucocorticoides (por ejemplo, cortisol). En un aspecto, la formulación es adecuada para el tratamiento de síndromes no oncológicos debidos al exceso de andrógenos, tales como endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal congénita (por ejemplo, hiperplasia suprarrenal congénita clásica o no clásica), pubertad precoz, hirsutismo, etc., y/o síndromes debidos al exceso de glucocorticoides (por ejemplo, cortisol) tales como el síndrome de Cushing o la enfermedad de Cushing.

Las formulaciones parenterales satisfacen una necesidad sentida e insatisfecha desde hace mucho tiempo al proporcionar una alternativa a las formulaciones orales que adolecen de (1) baja biodisponibilidad, (2) interacciones con los alimentos ingeridos, (3) suministro de niveles sanguíneos muy variables del fármaco precursor con la posibilidad de una eficacia reducida y efectos secundarios aumentados, (4) requisito de dosificación diaria y gran carga de píldoras, y (5) cumplimiento deficiente del paciente debido a la abstinencia requerida de alimentos a horas de la administración, la gran carga de píldoras y la necesidad de una administración diaria complementaria de prednisona o prednisolona con un calendario de dosificación contradictorio, ya que debe tomarse con alimentos.

Un objeto de la presente divulgación es proporcionar composiciones farmacéuticas para su uso en un método para inhibir la actividad de CYP17A1 tal como inhibir la actividad 17 α -hidroxilasa y la actividad 17,20-liasa, mediante la administración por vía parenteral a un sujeto que lo necesite de una dosis eficaz de al menos una formulación de profármaco de abiraterona. En algunas realizaciones, el sujeto padece un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia como se describe en el presente documento.

Un objeto de la presente divulgación es proporcionar composiciones farmacéuticas para su uso en un método para reducir el nivel de glucocorticoides (por ejemplo, cortisol) mediante la administración parenteral a un sujeto que lo necesite de una dosis eficaz de al menos una formulación de profármaco de abiraterona. En algunas realizaciones, el sujeto padece un síndrome debido al exceso de glucocorticoides, tal como debido a la hipercortisolemia como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto padece trastornos del síndrome de Cushing o la enfermedad de Cushing.

Un objeto de la presente divulgación, pero no reivindicado actualmente, es proporcionar un método para reducir el nivel de andrógenos (por ejemplo, testosterona y/o dihidrotestosterona) y/o estrógenos mediante la administración por vía parenteral a un sujeto que lo necesite de una dosis eficaz de al menos una formulación de profármaco de abiraterona. En algunas realizaciones, el sujeto padece un síndrome debido al exceso de andrógenos, tal como hiperplasia suprarrenal congénita clásica o no clásica, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, pubertad precoz, hirsutismo, etc. En algunas realizaciones, el sujeto padece un cáncer asociado a andrógenos y/o estrógenos, tal como el cáncer de próstata y el cáncer de mama.

Otro objeto no reivindicado actualmente es proporcionar un método para tratar un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, mediante la administración por vía parenteral a un sujeto que necesite dicho tratamiento de una dosis eficaz de al menos una formulación de profármaco de abiraterona. En una realización representativa, el método es para tratar un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, que es un trastorno dependiente de andrógenos o un trastorno dependiente de estrógenos, tal como un cáncer dependiente de andrógenos o un cáncer dependiente de estrógenos. El trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales puede incluir el cáncer de próstata o el cáncer de mama. El cáncer de próstata puede incluir el cáncer de próstata resistente a la castración y el cáncer de próstata sensible a la castración. En algunos casos, el trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales también puede incluir el cáncer de ovario,

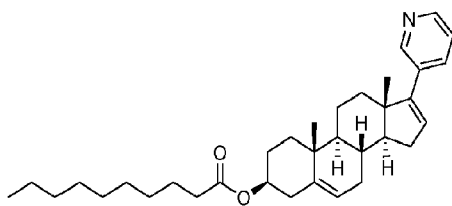
cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, etc. En un caso representativo, el método es para tratar un síndrome no oncológico debido al exceso de andrógenos, tal como endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal congénita (por ejemplo, hiperplasia suprarrenal congénita clásica o no clásica), pubertad precoz, hirsutismo, etc., y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides (por ejemplo, cortisol) tal como el síndrome de Cushing o la enfermedad de Cushing.

Las formulaciones de profármacos de abiraterona de acuerdo con la invención reivindicada incluyen decanoato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Tras la administración de una formulación a un sujeto que lo necesite, se consigue una concentración plasmática sanguínea terapéutica de abiraterona que persiste durante al menos una semana, por ejemplo, al menos dos semanas y hasta cuatro o más semanas. En un aspecto, la concentración plasmática sanguínea terapéutica de abiraterona es de al menos 1 ng/ml, por ejemplo, al menos 1 ng/ml, al menos 2 ng/ml, al menos 4 ng/ml o al menos 8 ng/ml, después de la administración parenteral de la formulación de profármaco. En algunas realizaciones, la concentración plasmática sanguínea terapéutica de abiraterona también puede ser de aproximadamente 0,5 ng/ml o superior. La administración parenteral se puede realizar a través de inyección IM, inyección intradérmica o inyección subcutánea. En determinadas realizaciones, el método puede incluir la administración una vez por mes de al menos una formulación de profármaco de abiraterona. En un aspecto, se puede administrar al menos una formulación de profármaco de abiraterona en una dosis dividida. En otra realización representativa, se puede administrar al menos una formulación de profármaco de abiraterona simultáneamente con una o más formulaciones de profármaco diferentes y/o al menos otro fármaco o agente (por ejemplo, otro fármaco quimioterápico contra el cáncer, fármaco de reemplazo hormonal o fármaco de ablación hormonal). En determinados aspectos, se puede administrar al menos una formulación de profármaco de abiraterona antes de al menos otro fármaco o agente. Como alternativa, se puede administrar al menos una formulación de profármaco de abiraterona después de al menos otro fármaco o agente. En otras realizaciones representativas, se puede realizar más de una administración de una o más formulaciones en el transcurso de varios días, semanas, meses o años para proporcionar el tratamiento inicial y continuo de un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales (tal como el cáncer de próstata), un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia. En otras realizaciones representativas, al menos una formulación de profármaco de abiraterona puede contener decanoato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una forma diferente de éster lipófilo de abiraterona y la formulación se puede administrar simultáneamente con una o más formulaciones de profármaco diferentes y/o al menos otro fármaco o agente (por ejemplo, otro fármaco quimioterápico contra el cáncer, fármaco de reemplazo hormonal o fármaco de ablación hormonal). En determinados aspectos, al menos una formulación de profármaco de abiraterona puede contener decanoato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una forma diferente de éster lipófilo de abiraterona y la formulación se puede administrar antes de al menos otro fármaco o agente. Como alternativa, al menos una formulación de profármaco de abiraterona puede contener decanoato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una forma diferente de éster lipófilo de abiraterona y la formulación se puede administrar después de al menos otro fármaco o agente. En otras realizaciones representativas, se puede realizar más de una administración de una o más formulaciones que contienen decanoato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una forma diferente de éster lipófilo de abiraterona en el transcurso de varios días, semanas, meses o años para proporcionar el tratamiento inicial y continuo de un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales (tal como el cáncer de próstata), un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia. Las diferentes formas de éster lipófilo de abiraterona se pueden elegir de, por ejemplo, un acetato, propionato, butanoato, valerato, caproato, enantato, cipionato, isocaproato, buciclato, ciclohexanocarboxilato, propionato de fenilo o undecanoato.

Otro objeto, no reivindicado actualmente, es proporcionar un kit para tratar a un sujeto con un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales (tal como el cáncer de próstata), un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia. En una realización representativa, el kit incluye un recipiente tal como un vial, una ampolla o una jeringa precargada, que contiene una o más formulaciones. En otra realización representativa, el kit incluye un recipiente tal como un vial, una ampolla o una jeringa precargada, que contiene una o más formulaciones y al menos otro fármaco o agente capaz de potenciar la eficacia de la formulación o formulaciones o disminuir un efecto o efectos secundarios indeseables de la formulación o formulaciones. En otras realizaciones representativas, el kit incluye un recipiente tal como un vial, una ampolla o una jeringa precargada que contiene una o más formulaciones y al menos otro fármaco o agente capaz de potenciar la eficacia de la formulación o formulaciones o disminuir un efecto o efectos secundarios indeseables de las formulaciones. Se entiende que las formulaciones pueden contener una forma de éster lipófilo de abiraterona o dos o más formas diferentes de éster lipófilo de abiraterona. Las formulaciones de acuerdo con la invención reivindicada contienen decanoato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un experto en la materia entendería que se pueden preparar kits y paquetes que incluyan uno, todos o cualquier combinación de una formulación, diluyente, tampón, adyuvante, portador farmacéuticamente aceptable, y al menos otro fármaco o agente capaz de potenciar la eficacia de una formulación o disminuir un efecto secundario indeseable de una formulación.

a) Otro objeto de la invención reivindicada actualmente es proporcionar un método para preparar una formulación de decanoato de abiraterona adecuada para la administración parenteral a un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome

debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, comprendiendo el método mezclar decanoato de abiraterona, que tiene la fórmula de:

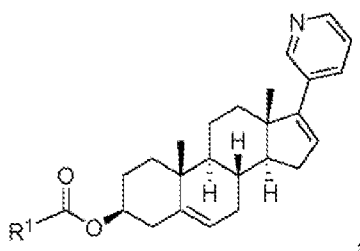


en un portador farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; y opcionalmente b) esterilizar la mezcla formada en a).

Estos y otros objetivos se pueden conseguir en determinadas realizaciones.

También se describen las siguientes divulgaciones con letras. Sólo aquellas divulgaciones con letras que se refieren al decanoato de abiraterona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo, están dentro del alcance de la invención reivindicada actualmente. Cuando se haga referencia a métodos de tratamiento en las siguientes divulgaciones con letras, es el compuesto pertinente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo, para su uso en dicho método de tratamiento que se prevé. Por lo tanto, la divulgación proporciona:

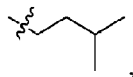
[a] un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



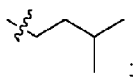
Fórmula I

en donde R^1 es R^{10} , $O-R^{10}$ o NHR^{10} ,
en donde R^{10} se selecciona de:

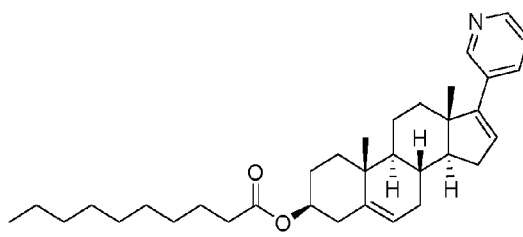
un alquilo C_{7-30} ; un alquenoilo C_{7-30} ; un alquinilo C_{7-30} ; un alquilo sustituido con un cicloalquilo, que tiene un número total de carbonos entre 5 y 16; un alquilo sustituido con un fenilo, que tiene un número total de carbonos entre 7 y 16; un cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, que tiene un número total de carbonos entre 5 y 16; y



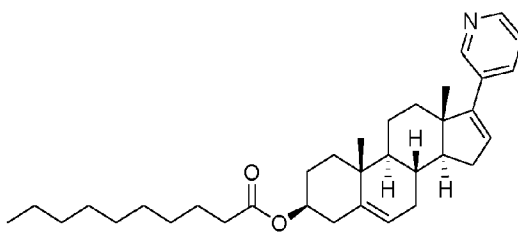
[b] el compuesto de [a], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un alquilo C_{7-16} ,
[c] el compuesto de [a] o [b], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un alquilo que tiene la fórmula $-(CH_2)_n-CH_3$, en donde n es un número entero seleccionado de 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12,
[d] el compuesto de [a], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un alquilo que tiene la fórmula $-(CH_2)_8-CH_3$ o



[e] una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de [a]-[d], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable;
[f] una composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona que tiene la fórmula de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable,
 [g] la composición farmacéutica de [e] o [f], formulada para inyección intramuscular, inyección intradérmica o
 5 inyección subcutánea,
 [h] la composición farmacéutica de uno cualquiera de [e]-[g], en donde el portador farmacéuticamente aceptable
 comprende un aceite farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un disolvente farmacéuticamente aceptable
 adicional,
 [i] la composición farmacéutica de [h], en donde el aceite farmacéuticamente aceptable comprende un triglicérido
 10 (por ejemplo, triglicéridos de cadena larga y/o media), y el disolvente farmacéuticamente aceptable adicional, si
 está presente, comprende un disolvente de alcohol, éster y/o ácido,
 [j] la composición farmacéutica de uno cualquiera de [h]-[i], en donde el aceite farmacéuticamente aceptable se
 selecciona de aceite vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón,
 15 aceite de cacahuete (aceite de arachis), aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té y aceite de soja, y
 el disolvente farmacéuticamente aceptable adicional, si está presente, comprende alcohol bencílico, benzoato de
 bencilo o una combinación de los mismos,
 [k] la composición farmacéutica de uno cualquiera de [f]-[j], que comprende el decanoato de abiraterona o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración
 20 plasmática sanguínea terapéuticamente eficaz de abiraterona, o una concentración plasmática sanguínea de
 abiraterona de aproximadamente 1 ng/ml o superior, durante un período de al menos dos semanas (por ejemplo,
 al menos tres semanas, al menos cuatro semanas y hasta seis u ocho semanas o más), después de una única
 administración a un sujeto que tiene uno o más trastornos seleccionados de un trastorno benigno o maligno
 25 dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y un síndrome debido al exceso
 de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia,
 [l] un método de tratamiento de uno o más trastornos seleccionados de un trastorno benigno o maligno dependiente
 de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y un síndrome debido al exceso de
 glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad
 30 terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de uno cualquiera de [e]-[k],
 [m] el método de [l], en donde la administración es una inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección
 subcutánea,
 [n] el método de uno cualquiera de [l]-[m], en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto con o sin
 alimentos,
 [o] el método de uno cualquiera de [l]-[n], en donde el uno o más trastornos se seleccionan de cáncer de próstata,
 35 cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, endometriosis,
 síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Cushing, enfermedad de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita
 clásica, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, pubertad precoz, hirsutismo y combinaciones de los mismos.
 [p] el método de uno cualquiera de [l]-[n], en donde el uno o más trastornos es un trastorno benigno o maligno
 dependiente de hormonas sexuales seleccionado de cáncer de próstata resistente a la castración y cáncer de
 40 próstata sensible a la castración,
 [q] el método de uno cualquiera de [l]-[n], en donde el uno o más trastornos es un trastorno benigno o maligno
 dependiente de hormonas sexuales seleccionado de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y
 cáncer de próstata metastásico sensible a la castración,
 [r] el método de uno cualquiera de [l]-[q], en donde el sujeto se trata con un análogo de la hormona liberadora de
 45 gonadotropina y/u orquiectomía bilateral,
 [s] el método de uno cualquiera de [l]-[r], que comprende además administrar al sujeto un corticoesteroide,
 [t] el método de uno cualquiera de [l]-[s], que comprende además administrar al sujeto prednisona, prednisolona
 y/o metilprednisolona,
 [u] el método de uno cualquiera de [l]-[t], en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez por
 50 semana o una vez cada más de una semana, por ejemplo, la frecuencia de dosificación varía de una vez por
 semana a una vez cada pocos meses, tal como de una vez por semana a una vez cada ocho semanas, o de una
 vez por semana a una vez cada tres meses,
 [v] el método de uno cualquiera de [l]-[u], en donde la administración proporciona (a) una concentración plasmática
 sanguínea de abiraterona superior a 1,0 ng/ml durante un período de al menos dos semanas; (b) una dosis única
 55 o $C_{máx}$ en estado estacionario de abiraterona de entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 400 ng/ml;
 o (c) tanto (a) como (b),
 [w] una composición farmacéutica, por ejemplo, una forma farmacéutica unitaria, que comprende una cantidad
 terapéuticamente eficaz de decanoato de abiraterona que tiene la fórmula de:



un aceite farmacéuticamente aceptable y un disolvente farmacéuticamente aceptable, en donde el decanoato de abiraterona está en su forma básica, que está presente a una concentración de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, en donde la composición farmacéutica, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria, se formula para inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, en donde la composición farmacéutica, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria, comprende el decanoato de abiraterona en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2.000 mg,

[x] la composición farmacéutica, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria, de [w], en donde el aceite farmacéuticamente aceptable comprende un triglicérido y el disolvente farmacéuticamente aceptable comprende un disolvente de alcohol, éster y/o ácido,

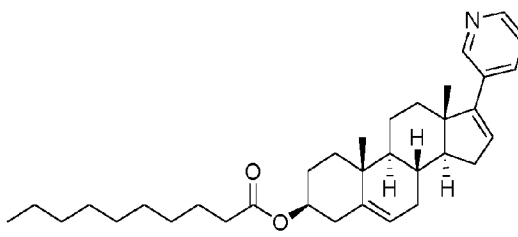
[y] la composición farmacéutica, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria, de [w] o [x], en donde el aceite farmacéuticamente aceptable comprende un aceite vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té o aceite de soja, el disolvente farmacéuticamente aceptable comprende alcohol bencílico y/o benzoato de bencilo, y en donde el decanoato de abiraterona está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, tal como de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml,

[z] un método de tratamiento del cáncer de próstata, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite la composición farmacéutica, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria, de uno cualquiera de [w]-[y] a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por mes o una vez cada más de un mes, por ejemplo, la frecuencia de dosificación varía de una vez por mes a una vez cada pocos meses, tal como de una vez por mes a una vez cada dos meses, o de una vez por mes a una vez cada tres meses, etc.,

[aa] el método de [z], en donde la composición farmacéutica, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria, se administra a través de inyección intramuscular,

[ab] un método para preparar una formulación de decanoato de abiraterona, por ejemplo, adecuado para la administración parenteral a un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, que comprende:

a) mezclar decanoato de abiraterona, que tiene la fórmula de:



en un portador farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; y opcionalmente
b) esterilizar la mezcla formada en a),

[ac] el método de [ab], en donde la mezcla comprende mezclar una forma cristalina de decanoato de abiraterona en el portador farmacéuticamente aceptable, en donde la forma cristalina se caracteriza por un espectro de Difracción de Rayos X de polvo (DRXP) que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) de los siguientes picos: 4,6, 6,9, 8,7, 17,5, 18,3, 18,6, 19,1, 19,6 y 20,8, grados 2 theta, $\pm 0,2^\circ$; un patrón de Calorimetría diferencial de barrido (CDB) que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 69,0 $^\circ\text{C}$; o una combinación de los mismos,

[ad] el método de [ab] o [ac], en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende un aceite farmacéuticamente aceptable y un disolvente farmacéuticamente aceptable, en donde el aceite farmacéuticamente aceptable comprende un aceite vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té o aceite de soja, el disolvente farmacéuticamente aceptable comprende alcohol bencílico o benzoato de bencilo, y en donde el decanoato de abiraterona está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, tal como de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml.

Las realizaciones de la presente divulgación pueden satisfacer una necesidad sentida desde hace mucho tiempo en

el campo de los trastornos dependientes de hormonas sexuales y la oncología, incluyendo la quimioterapia del cáncer de próstata. Las realizaciones de la presente divulgación también pueden satisfacer una necesidad sentida desde hace mucho tiempo en el campo del tratamiento de síndromes debidos al síndrome de exceso de andrógenos y/o debidos al exceso de glucocorticoides tales como la hipercortisolemia. Las realizaciones de la presente divulgación pueden superar las principales desventajas y deficiencias de las formulaciones de la técnica anterior (incluyendo las formas farmacéuticas orales disponibles en el mercado) de acetato de abiraterona, al proporcionar formulaciones parenterales a base de depósito de liberación sostenida, de acción prolongada, de profármacos de abiraterona, métodos de producción de las mismas, métodos de tratamiento usando las mismas y kits para la administración conveniente de las formulaciones a sujetos que necesitan terapia para diversos trastornos, incluyendo el cáncer de próstata.

Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una mejor comprensión y se incorporan en la presente memoria descriptiva y constituyen una parte de la misma, ilustran varias realizaciones y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra las concentraciones plasmáticas medias de abiraterona (ng/ml) en ratas en diferentes momentos (horas) después de la administración IM de diversas formulaciones de abiraterona o acetato de abiraterona. La FIG. 1 muestra el perfil obtenido con solución de acetato de abiraterona en aceite de ricino (70 mg/ml); el perfil obtenido con suspensión de acetato de abiraterona, tampón de fosfato de sodio, Tween al 0,1 % (70 mg/ml); el perfil obtenido con suspensión de abiraterona en aceite de ricino (62,5 mg/ml) y el perfil obtenido con suspensión de abiraterona, tampón de fosfato de sodio, Tween al 0,1 % (62,5 mg/ml).

La FIG. 2 muestra las concentraciones plasmáticas medias de abiraterona (ng/ml) en perros en diferentes momentos (horas) después de la administración IM o intravenosa (IV) de diversas formulaciones de acetato de abiraterona. La FIG. 2 muestra el perfil obtenido con la administración IV de solución de acetato de abiraterona (HP-beta-ciclodextrina acuosa al 33 %) dosificada a 10 mg/kg; el perfil obtenido con la administración IM de solución de acetato de abiraterona en aceite de ricino (66 mg/ml) dosificada a 21 mg/kg; el perfil obtenido con la administración IM de una solución de acetato de abiraterona en aceite de ricino con alcohol bencílico al 10 % (91 mg/ml) dosificada a 30 mg/kg y el perfil obtenido con la administración IM de una solución de acetato de abiraterona en aceite de ricino con benzoato de bencilo al 50 % (124 mg/ml) dosificada a 42 mg/kg.

La FIG. 3 muestra las concentraciones plasmáticas medias de abiraterona (línea superior) y acetato de abiraterona (línea inferior) (ng/ml) en perros en diferentes momentos (horas) después de la administración IV de acetato de abiraterona (dosificado a 10,3 mg/ml en forma de solución en HP-beta-ciclodextrina acuosa al 33 %).

La FIG. 4 muestra la concentración plasmática media de abiraterona (línea superior) y acetato de abiraterona (línea inferior) (ng/ml) en perros en diferentes momentos (días) después de la administración IM de solución de acetato de abiraterona en aceite de ricino con alcohol bencílico al 10 % (91 mg /ml) dosificado a 30 mg/kg.

La FIG. 5 muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y decanoato de abiraterona frente al tiempo después de la administración IV de decanoato de abiraterona 1,2 mg/kg en perros. Las barras de error representan desviaciones estándar.

La FIG. 6 muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y propionato de abiraterona frente al tiempo después de la administración IV de propionato de abiraterona 1 mg/kg en perros. Las barras de error representan desviaciones estándar.

La FIG. 7 muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y decanoato de abiraterona frente al tiempo después de la administración IM de decanoato de abiraterona 50 mg/kg (aceite de ricino al 90 %/alcohol bencílico al 10 %) en perros. Las barras de error representan desviaciones estándar.

La FIG. 8 muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y decanoato de abiraterona frente al tiempo después de la administración IM de decanoato de abiraterona 50 mg/kg (aceite de maíz al 90 %/alcohol bencílico al 10 %) en perros. Las barras de error representan desviaciones estándar.

La FIG. 9 muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y propionato de abiraterona frente al tiempo después de la administración IM de propionato de abiraterona 41 mg/kg (aceite de ricino al 90 %/alcohol bencílico al 10 %) en perros. Las barras de error representan desviaciones estándar.

La FIG. 10 muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y propionato de abiraterona frente al tiempo después de la administración IM de propionato de abiraterona 41 mg/kg (aceite de maíz al 90 %/alcohol bencílico al 10 %) en perros. Las barras de error representan desviaciones estándar.

La FIG. 11A, la FIG. 11B, la FIG. 11C y la FIG. 11D muestran concentraciones plasmáticas de abiraterona humana previstas de ejemplo después de la administración intramuscular de decanoato de abiraterona mediante modelado por ordenador en seres humanos, usando una semivida de entrada que se supone que es la misma que la observada en el perro. La FIG. 11A muestra una previsión de modelado por ordenador después de una dosis IM de 120 mg de decanoato de abiraterona cada dos semanas y la FIG. 11B muestra una previsión de modelado por ordenador después de una dosis IM de 350 mg de decanoato de abiraterona cada cuatro semanas. La FIG. 11C muestra una previsión de modelado por ordenador después de una dosis IM de 1000 mg de decanoato de abiraterona cada seis semanas. La FIG. 11D muestra una previsión de modelado por ordenador después de una dosis IM de 1700 mg de decanoato de abiraterona cada dos meses. Las líneas horizontales en la FIG. 11A, la FIG. 11B, la FIG. 11C y la FIG. 11D representan un valor de C_{min} dirigido de abiraterona de aproximadamente 8 ng/ml.

La FIG. 12A presenta un espectro de Difracción de Rayos X de polvo (DRXP) representativo de la forma sólida de

decanoato de abiraterona preparada en el Ejemplo 6A.

La **FIG. 12B** muestra un espectro de Calorimetría diferencial de barrido (CDB) de la forma sólida de decanoato de abiraterona preparada en el Ejemplo 6A.

La **FIG. 12C** muestra un análisis termogravimétrico (ATG) de la forma sólida de decanoato de abiraterona preparada en el Ejemplo 6A.

La **FIG. 13A** presenta un gráfico de la solubilidad del decanoato de abiraterona en aceite de maíz en presencia de diversas cantidades de alcohol bencílico y benzoato de bencilo. La **FIG. 13B** muestra un gráfico de contorno de la solubilidad del decanoato de abiraterona en aceite de maíz en presencia de diversas cantidades de alcohol bencílico y benzoato de bencilo. La **FIG. 13C** muestra la viscosidad (Pa*s) para diversos vehículos oleosos, sin aditivo o con alcohol bencílico al 10 %, benzoato de bencilo al 20 % o una combinación de alcohol bencílico al 10 % y benzoato de bencilo al 20 %. Las **FIG. 13D y 13E** muestran la Fuerza de deslizamiento (N) para diversos vehículos oleosos, sin aditivo o con alcohol bencílico al 10 %, benzoato de bencilo al 20 % o una combinación de alcohol bencílico al 10 % y benzoato de bencilo al 20 % sometida a ensayo con una jeringa de 5 ml, con aguja de calibre 23 o aguja de calibre 27, respectivamente.

La **FIG. 14A** muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y decanoato de abiraterona frente al tiempo después de la administración IV de decanoato de abiraterona 1,2 mg/kg (solución 0,4 mg/ml en tampón de fosfato de Na 25 mM de HP-beta-ciclodextrina al 40 % (pH 7,4)) en macacos cangrejeros macho (n = 3).

La **FIG. 14B** muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y decanoato de abiraterona frente al tiempo después de una única administración IM de la formulación de decanoato de abiraterona (aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 %, decanoato de abiraterona 192 mg/ml) a una dosis de decanoato de abiraterona 90 mg/kg en macacos cangrejeros macho (n = 3). La **FIG. 14C** muestra los datos del perfil de niveles de esteroides observados (niveles de progesterona, cortisol y testosterona) frente al tiempo después de esta administración IM de dosis única. Como se muestra en la **FIG. 14C**, después de la inyección IM de dosis única, se consiguió una duración prolongada de la inhibición de CYP17A1, como lo demuestra el aumento sostenido del nivel de progesterona y la reducción del nivel de glucocorticoides (cortisol) y hormonas sexuales (testosterona). La **FIG. 14D** presenta vías bioquímicas que muestran los efectos de la inhibición de CYP17A1 sobre la síntesis de andrógenos, estrógenos, glucocorticoides, progesterona y mineralocorticoides. Como se muestra en la **FIG. 14D**, la inhibición de las actividades 17 α -hidroxilasa y C17,20-liasa de CYP17A1 conducirá a (1) aumentos en los niveles de progesterona y mineralocorticoides; (2) reducciones en los niveles de glucocorticoides tales como cortisol; y (3) reducciones en los niveles de hormonas sexuales, por ejemplo, andrógenos tales como testosterona y dihidrotestosterona, y estrógenos tales como estradiol.

La **FIG. 14E** muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y decanoato de abiraterona frente al tiempo después de múltiples dosis de administración IM de la formulación de decanoato de abiraterona (aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 %, decanoato de abiraterona 192 mg/ml) en macacos cangrejeros macho (n = 3) el Día 0, el Día 7 y el Día 35. Cada dosis es de decanoato de abiraterona 90 mg/kg.

La **FIG. 14F** muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona frente al tiempo después de múltiples dosis de administración IM de la Formulación de decanoato de abiraterona 1 (aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 %, decanoato de abiraterona 207 mg/ml) o Formulación 2 (de aceite de maíz al 70 %, alcohol bencílico al 10 %, benzoato de bencilo al 20 %, decanoato de abiraterona 209 mg/ml) en macacos cangrejeros macho (n = 1) el Día 0, el Día 7 y el Día 14. Cada dosis es de decanoato de abiraterona 100 mg/kg.

La **FIG. 15A** muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y decanoato de abiraterona frente al tiempo después de la administración IV de decanoato de abiraterona 1,2 mg/kg (solución 0,4 mg/ml en tampón de fosfato de Na 25 mM de HP-beta-ciclodextrina al 40 % (pH 7,4)) en ratas macho (n = 5).

La **FIG. 15B** muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y decanoato de abiraterona frente al tiempo después de una única administración IM de la formulación de decanoato de abiraterona (aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 %, decanoato de abiraterona 172 mg/ml) a una dosis de decanoato de abiraterona 90 mg/kg en ratas macho (n = 5).

La **FIG. 15C** muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y decanoato de abiraterona frente al tiempo después de múltiples dosis de administración IM de la formulación de decanoato de abiraterona (aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 %, decanoato de abiraterona 172 mg/ml) en ratas macho (n = 5) el Día 0, el Día 7 y el Día 35. Cada dosis es de decanoato de abiraterona 90 mg/kg.

La **FIG. 16A** muestra una escala alométrica del volumen de distribución (V_{ee}) de abiraterona en ratas, perros y monos, con previsión en el hombre.

La **FIG. 16B** muestra el perfil plasmático previsto de abiraterona en el hombre después de una dosis intramuscular única de 1 mg de abiraterona basándose en una biodisponibilidad del 56 %.

La **FIG. 16C** muestra el perfil plasmático previsto de abiraterona en el hombre después de dosis intramusculares repetidas de decanoato de abiraterona de 1000 mg cada 4 semanas basándose en una biodisponibilidad del 56 %.

La **FIG. 16D** muestra el perfil plasmático previsto de abiraterona en el hombre después de dosis intramusculares repetidas de decanoato de abiraterona de 1000 mg cada 4 semanas suponiendo una biodisponibilidad completa.

La **FIG. 17A** muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona e isocaproato de abiraterona frente al tiempo después de la administración IV de isocaproato de abiraterona 1,0 mg/kg en perros. Las barras de error representan desviaciones estándar.

La **FIG. 17B** muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona e isocaproato de abiraterona frente al tiempo después de la administración IM de isocaproato de abiraterona en perros. Las barras de error representan desviaciones estándar.

La FIG. 17C muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona y decanoato de abiraterona frente al tiempo después de la administración IM de decanoato de abiraterona en perros. Las barras de error representan desviaciones estándar.

La FIG. 17D muestra los datos del perfil de la concentración plasmática media de abiraterona frente al tiempo después de la administración IM de isocaproato o decanoato de abiraterona en perros. Las barras de error representan desviaciones estándar.

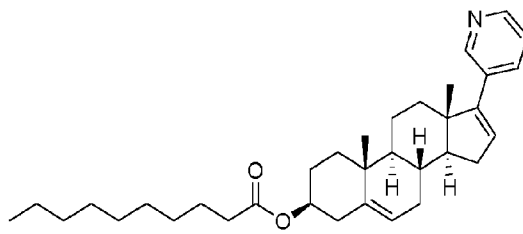
Descripción detallada

La presente divulgación se refiere a compuestos y composiciones que suministran niveles plasmáticos sanguíneos terapéuticos del fármaco activo abiraterona durante un período de tiempo prolongado a los sujetos. Los experimentos iniciales en ratas determinaron que la inyección de suspensiones del fármaco activo abiraterona por vía intramuscular no consiguió los niveles plasmáticos sanguíneos terapéuticos deseados. Sin embargo, como se detalla en el presente documento, se descubrió que los profármacos de abiraterona novedosos y formulaciones representativas, cuando se administran por vía parenteral (por ejemplo, por vía intramuscular), consiguieron los niveles plasmáticos sanguíneos terapéuticos deseados durante un período de tiempo prolongado.

En consecuencia, diversas realizaciones de la presente invención se refieren a un profármaco de abiraterona novedoso (decanoato de abiraterona) y formulaciones, que puede tener diversas ventajas sobre las formulaciones de abiraterona existentes, tales como la formulación de acetato de abiraterona oral comercializada. Dichas ventajas incluyen, pero sin limitación, una biodisponibilidad mejorada, la eliminación del efecto de los alimentos asociado a la formulación de acetato de abiraterona oral, una carga de píldoras reducida, un mejor cumplimiento del paciente, una frecuencia de dosificación disminuida, niveles sanguíneos estables sostenidos del fármaco activo, una C_{max} reducida, lo que puede reducir los efectos secundarios asociados, etc. También se describen métodos de uso del profármaco de abiraterona novedoso (decanoato de abiraterona) y formulaciones, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos benignos o malignos dependientes de hormonas sexuales (tales como el cáncer de próstata), síndromes debidos al exceso de andrógenos y/o síndromes debidos al exceso de glucocorticoides tales como la hipercortisolemia.

Compuestos de la invención

La invención reivindicada actualmente proporciona un profármaco de abiraterona novedoso, decanoato de abiraterona, que tiene una fórmula de:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Normalmente, el decanoato de abiraterona (también denominado compuesto de la invención) puede estar presente en una formulación en forma básica, por ejemplo, en una formulación no acuosa. Sin embargo, en algunas realizaciones, también son útiles las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. A menos que se mencione específicamente en su forma de sal o que sea contradictorio con el contexto, el compuesto de la invención puede estar en su forma básica en las formulaciones de profármacos de abiraterona descritas en el presente documento.

Los expertos en la materia pueden sintetizar fácilmente un compuesto de la invención en vista de la presente divulgación. En la sección de Ejemplos se describe la síntesis de ejemplo de decanoato de abiraterona y compuestos de referencia. Por ejemplo, normalmente, pueden prepararse ésteres de decanoato de abiraterona haciendo reaccionar abiraterona con un ácido carboxílico correspondiente, o una forma activada del mismo, tal como el correspondiente cloruro de acilo, anhídrido, etc. En la sección de Ejemplos se muestran condiciones de reacción de ejemplo que usan una forma activada tal como cloruro de acilo.

Formulaciones de profármacos de abiraterona

Los profármacos de abiraterona, particularmente el decanoato de abiraterona, son útiles para suministrar abiraterona a un sujeto que lo necesite, por ejemplo, a un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia en el presente documento. Normalmente, los profármacos de abiraterona se pueden formular en forma de una formulación parenteral, tal como una formulación intramuscular,

intradérmica o subcutánea, y en algunas realizaciones pueden formularse para suministrar una concentración plasmática terapéuticamente eficaz de abiraterona durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas y hasta seis u ocho semanas o más, etc.

5

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica (como alternativa en ocasiones denominada en el presente documento formulación de profármaco de abiraterona) que comprende decanoato de abiraterona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se puede formular para administración parenteral, tal como inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea. La composición farmacéutica normalmente incluye un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores adecuados incluyen los conocidos en la técnica, por ejemplo, los descritos en "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*" (anteriormente "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", University of the Sciences en Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, Pa. (2005)) y la base de datos de ingredientes inactivos presentes en los fármacos aprobados por la FDA del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos de la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser un portador aprobado para su uso por la FDA para un producto farmacológico intramuscular, intradérmico o subcutáneo, por ejemplo, los enumerados en la base de datos de ingredientes inactivos de la FDA. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier vehículo no acuoso adecuado para inyección, tal como los descritos en la Farmacopea de los EE.UU. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser un aceite farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un aceite vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té o aceite de soja. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede ser aceites (por ejemplo, descritos en el presente documento) adecuados para su uso como vehículos para inyección, por ejemplo, que cumplen los criterios descritos en la monografía correspondiente de la Farmacopea de los EE.UU. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede ser un aceite de origen vegetal adecuado para su uso como vehículos para inyección. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede ser un aceite sintético adecuado para su uso como vehículos para inyección, tal como monoglicéridos o diglicéridos sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, los que son líquidos y permanecen transparentes cuando se enfrían a 10 °C y tienen un Índice de yodo no superior a 140. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede ser un aceite natural, aceite sintético o aceite semisintético, tal como el aceite de coco fraccionado y los triglicéridos de cadena media, tales como los comercializados con la marca comercial Miglyol. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un triglicérido derivado de ácidos grasos. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un triglicérido derivado de ácidos grasos de cadena larga y/o media, que puede estar independientemente poliinsaturado, monoinsaturado o saturado. En algunas realizaciones, se pueden usar dos o más aceites farmacéuticamente aceptables diferentes. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una solución o suspensión no acuosa. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como alcohol bencílico. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente en la composición farmacéutica a una concentración de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml (por ejemplo, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 250 mg/ml, aproximadamente 300 mg/ml, aproximadamente 400 mg/ml, aproximadamente 500 mg/ml o cualquier intervalo entre los valores citados).

Normalmente, los profármacos de abiraterona de la presente divulgación se formulan en forma de una solución o suspensión no acuosa. En algunas realizaciones, la solución o suspensión no acuosa proporciona niveles más elevados de abiraterona en el plasma durante más tiempo, en comparación con una solución o suspensión acuosa. Por ejemplo, como se detalla en el presente documento, se evaluaron en ratas inyecciones IM de una suspensión acuosa y una solución de aceite vegetal del profármaco acetato de abiraterona. Sorprendentemente, se determinó que la solución de aceite vegetal (pero no la suspensión acuosa) del profármaco acetato de abiraterona proporcionó los niveles plasmáticos sanguíneos más elevados y también la mayor duración de exposición del fármaco activo abiraterona (véase la **FIG. 1**). En consecuencia, en algunas realizaciones, las formulaciones de profármacos de abiraterona en el presente documento pueden incluir decanoato de abiraterona disuelto o disperso en un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier vehículo no acuoso adecuado para inyección, tal como los descritos en la Farmacopea de los EE.UU. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser un aceite farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un aceite vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té o aceite de soja. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede ser aceites (por ejemplo, descritos en el presente documento), adecuados para su uso como vehículos para inyección, por ejemplo, que cumplen los criterios descritos en la monografía correspondiente de la Farmacopea de los EE.UU. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede ser un aceite de origen vegetal adecuado para su uso como vehículos para inyección. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede ser un aceite sintético adecuado para su uso como vehículos para inyección, tal como mono o diglicéridos sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, los que son líquidos y permanecen transparentes cuando se enfrían a 10 °C y tienen un Índice de yodo no superior a 140. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede ser un aceite natural, aceite sintético o aceite semisintético, tal como el

aceite de coco fraccionado y los triglicéridos de cadena media, tales como los comercializados con la marca comercial Miglyol. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un triglicérido derivado de ácidos grasos. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un triglicérido derivado de ácidos grasos de cadena larga y/o media, que puede estar independientemente poliinsaturado, monoinsaturado o saturado. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede ser cualquiera de los aprobados para su uso por la FDA para un producto farmacológico intramuscular, intradérmico o subcutáneo, por ejemplo, los enumerados en la base de datos de ingredientes inactivos de la FDA. En algunas realizaciones específicas, el aceite farmacéuticamente aceptable es aceite de ricino o aceite de maíz. En algunas realizaciones, se pueden usar dos o más aceites farmacéuticamente aceptables diferentes.

También se pueden incluir opcionalmente otros ingredientes en las formulaciones de profármacos de abiraterona del presente documento. En algunas realizaciones, la formulación de profármaco de abiraterona puede comprender además un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como alcohol bencílico, benzoato de bencilo, etanol, glicerol, polietilenglicol, polisorbato 80, ácido acético y acetato de etilo. Se determinó que los aditivos/cosolventes alcohol bencílico y benzoato de bencilo tenían la ventaja de aumentar la solubilidad de los profármacos, así como reducir la viscosidad y/o la fuerza de deslizamiento de la solución, véanse, por ejemplo, las FIG. 13A-13E y las Tablas 2A-2D, lo que proporcionó una solución más concentrada que era más fácil de inyectar a través de una aguja de calibre aceptable para inyección IM (por ejemplo, calibre 20-27 tal como calibre 22-25). El cosolvente se puede seleccionar basándose en su capacidad para reducir la viscosidad del vehículo para permitir la inyección a través de agujas o cánulas de inyección adecuadas. El alcohol bencílico como aditivo en inyecciones IM o subcutáneas también tiene la ventaja de que puede actuar como anestésico local en el sitio de inyección (Wilson *et al. Ann. Emer. Med.* 33(5), 495, 1999). En algunas realizaciones, la formulación de profármaco de abiraterona comprende además alcohol bencílico. En algunas realizaciones, el cosolvente, si está presente, se puede incluir a un nivel (por ejemplo, aproximadamente el 0-50 % del disolvente, tal como aproximadamente el 10 %) de manera que no provoque irritación (o solamente una irritación mínima o tolerable) en el sitio de inyección.

En algunas realizaciones, la formulación de profármaco de abiraterona puede comprender benzoato de bencilo como cosolvente, por ejemplo, aproximadamente el 0-50 % del disolvente, normalmente el 0-35 % o el 0-30 %, o aproximadamente el 20 %. En algunas realizaciones, la formulación de profármaco de abiraterona puede comprender una combinación de alcohol bencílico y benzoato de bencilo como cosolventes. En algunas realizaciones, el alcohol bencílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0-20 % (por ejemplo, el 0-15 % o el 0-10 %, tal como aproximadamente el 10 %) del disolvente, y el benzoato de bencilo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0-50 % (por ejemplo, el 0-35 % o el 0-30 %, tal como aproximadamente el 20 %) del disolvente, en donde el resto del disolvente puede ser uno cualquiera o más de los aceites farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento, tales como aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y/o Miglyol 812, etc. Como se analiza con más detalle en la sección de Ejemplos, se descubrió que la inclusión de benzoato de bencilo en diversos vehículos oleosos era ventajosa en diversos aspectos. Véanse, por ejemplo, las FIG. 13A-13E y las Tablas 2A-2D. Por ejemplo, se demostró que la combinación de alcohol bencílico y benzoato de bencilo consigue una menor viscosidad y fuerza de deslizamiento, en comparación con el uso solo de alcohol bencílico o benzoato de bencilo. Adicionalmente, se descubrió inesperadamente que una formulación de decanoato de abiraterona que comprendía un aceite (aceite de maíz, 70 %) y alcohol bencílico (10 %) y benzoato de bencilo (20 %) consiguió una exposición plasmática de abiraterona mucho mayor en monos en comparación con una formulación que comprendía el mismo vehículo oleoso sin benzoato de bencilo, es decir, aceite de maíz, al 90 %, y alcohol bencílico al 10 %, que tiene sustancialmente la misma concentración de decanoato de abiraterona y dosificado en la misma cantidad.

Aunque los vehículos oleosos descritos en el presente documento se usan normalmente para los profármacos de abiraterona de la presente divulgación, también se contempla que dichos vehículos oleosos puedan usarse para formular otros principios activos. En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un vehículo oleoso que comprende alcohol bencílico en una cantidad de aproximadamente el 0-20 % (por ejemplo, el 0-15 % o el 0-10 %, tal como aproximadamente el 10 %) del vehículo oleoso, y benzoato de bencilo en una cantidad de aproximadamente el 0-50 % (por ejemplo, el 0-35 % o el 0-30 %, tal como aproximadamente el 20 %) del vehículo oleoso, en donde el resto del vehículo oleoso puede ser uno cualquiera o más de los aceites farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento, tales como aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y/o Miglyol 812, etc.

La solubilidad de los ésteres de abiraterona puede verse afectada tras añadir un cosolvente al vehículo de aceite vegetal. En algunas realizaciones, el éster de abiraterona está totalmente disuelto en la composición y, en otras realizaciones, el éster de abiraterona está parcialmente disperso en la composición. En una realización, los ésteres de abiraterona se disuelven totalmente en el vehículo.

Las formulaciones de profármacos de abiraterona también pueden contener conservantes, polímeros, antioxidantes, antimicrobianos, agentes quelantes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como ácido cítrico, dextrosa, ácido ascórbico, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, betadex sulfobutil éter de sodio, cloruro de calcio, carbometoxilcelulosa de sodio, clorobutanol, creatina, croscarmelosa, fosfato de potasio dibásico, docusato de sodio, edetato de sodio, glicerina, hialuronato de sodio, hidroxipropil betadex, ácido láctico, lactosa, lecitina, ácido maleico,

manitol, meglumina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, cloruro de miripitio, momotioglicerol, fenol, poloxámero 188, poliglactina, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 80, propilparabeno, acetato de sodio, benzoato de sodio, citrato de sodio, monolaurato de sorbitano, sorbitol, sacarosa, ácido tartárico, citrato trisódico, tromantadina, trometamina y urea.

5 Las formulaciones de profármacos de abiraterona se pueden esterilizar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, irradiación gamma, filtración micrométrica y esterilización en autoclave).

Liberación de acción prolongada de abiraterona

10 Los profármacos de abiraterona y las formulaciones de profármacos de abiraterona (aquellas que contienen decanoato de abiraterona) de la presente divulgación se formulan normalmente para proporcionar una liberación de acción prolongada de abiraterona a un sujeto que lo necesite, tal como aquellos que tienen un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso
15 de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, preferentemente en forma de una formulación parenteral, tal como una formulación intramuscular, intradérmica o subcutánea. En algunas realizaciones, los profármacos de abiraterona y las formulaciones de profármacos de abiraterona (aquellas que contienen decanoato de abiraterona) de la presente divulgación se pueden formular para suministrar niveles plasmáticos sanguíneos terapéuticos de abiraterona durante un período de tiempo prolongado (por ejemplo, al menos 1 semana, por ejemplo, al menos de dos semanas, al menos
20 3 semanas, al menos 4 semanas y hasta seis u ocho semanas o más, etc.) a sujetos que tienen un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, después de una única administración. En algunas realizaciones, la concentración plasmática sanguínea terapéutica de abiraterona puede ser una concentración de al menos 1 ng/ml, por ejemplo, al menos 2 ng/ml, al menos 4 ng/ml, al menos 8 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración
25 plasmática sanguínea terapéutica de abiraterona también puede ser de aproximadamente 0,5 ng/ml o superior.

Como se muestra en el presente documento, se evaluaron inyecciones IM en aceite vegetal de acetato de abiraterona en perros. Se prepararon soluciones de acetato de abiraterona en aceite de ricino y los cosolventes alcohol bencílico y benzoato de bencilo a diversas concentraciones (66-124 mg/ml) y se inyectaron por vía intramuscular en perros, y
30 los niveles plasmáticos sanguíneos del fármaco abiraterona precursor se midieron durante tres semanas (véase la FIG. 2). Los datos del estudio con perros indican que el acetato de abiraterona administrado como una solución en aceite de ricino (con o sin alcohol bencílico) produjo niveles sanguíneos medibles hasta 504 horas. Se descubrió que la biodisponibilidad absoluta de estas formulaciones variaba entre el 61,7 y el 86,2 %. Esto representa la primera demostración de que es posible suministrar abiraterona a un sujeto durante un período prolongado de tiempo con una
35 única inyección, lo que por lo tanto permite una dosificación menos frecuente, tal como una vez por semana o una vez cada más de una semana, por ejemplo, la frecuencia de dosificación varía de una vez por semana a una vez cada pocos meses, tal como de una vez por semana a una vez cada ocho semanas o de una vez por semana a una vez cada tres meses.

40 Sin pretender quedar ligados a teoría alguna, se cree que la duración de la acción del profármaco depende de la selección del profármaco (por ejemplo, el resto éster) y de la selección del vehículo oleoso, puesto que está controlado tanto por la velocidad de liberación del profármaco desde el vehículo oleoso hacia el tejido acuoso y la velocidad de bioconversión del profármaco de éster al fármaco precursor abiraterona. A diferencia del caso en el que el acetato de abiraterona se dosifica por vía oral y la bioconversión se produce antes de que el fármaco se absorba (y, por lo tanto,
45 el profármaco no se observe en el plasma sanguíneo), cuando el profármaco abiraterona se dosifica por vía parenteral en perros (ya sea IV o IM), el profármaco se observa en el plasma sanguíneo (véanse, por ejemplo, las FIG. 3-10) donde se convierte en el fármaco precursor abiraterona. Por lo tanto, un aspecto de la presente divulgación es la selección del profármaco de éster y el vehículo de aceite vegetal/cosolvente para permitir una solubilidad adecuada del profármaco de éster en el vehículo para permitir la inyección, la liberación controlada del profármaco de éster
50 desde el depósito de aceite (dependiente del coeficiente de partición del fármaco entre las fases oleosa y acuosa), y después la bioconversión del profármaco de éster en el fármaco precursor abiraterona. Se preparó una selección de profármacos de abiraterona (acetato, propionato, butanoato, pentanoato, hexanoato, heptanoato, isocaproato, cipionato y decanoato) y se determinaron sus solubilidades en varios aceites vegetales y cosolventes (véase la **Tabla 2**), de los que sólo el decanoato es un compuesto de la presente invención reivindicada.

Formas farmacéuticas unitarias

En algunas realizaciones, los profármacos de abiraterona y las formulaciones de profármacos de abiraterona (que contienen decanoato de abiraterona) de la presente divulgación se pueden formular como una forma farmacéutica unitaria. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria puede incluir una cantidad suficiente del profármaco
60 respectivo de manera que después de una única administración (por ejemplo, inyección intramuscular) a un sujeto, por ejemplo, un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer de próstata metastásico resistente a la castración o cáncer de próstata metastásico sensible a la castración), un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, la forma farmacéutica unitaria proporciona una concentración plasmática sanguínea de abiraterona
65 terapéuticamente eficaz en el sujeto durante un período de al menos dos semanas, tal como al menos 3 semanas, al

menos 4 semanas, al menos 5 semanas y hasta seis u ocho semanas o más, etc. En algunas realizaciones, la concentración plasmática sanguínea terapéutica de abiraterona puede ser una concentración de al menos 1 ng/ml, por ejemplo, al menos 2 ng/ml, al menos 4 ng/ml, al menos 8 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración plasmática sanguínea terapéutica de abiraterona también puede ser de aproximadamente 0,5 ng/ml o superior. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria es una formulación parenteral tal como una formulación intramuscular, intradérmica o subcutánea. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria es una solución o suspensión no acuosa. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria comprende el profármaco de abiraterona (decanoato de abiraterona) disuelto o suspendido en un aceite farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un aceite vegetal tal como aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té o aceite de soja. En algunas realizaciones, se pueden usar dos o más aceites farmacéuticamente aceptables diferentes en las formas farmacéuticas unitarias. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria puede comprender además un disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un alcohol, un éster y/o un ácido, tal como alcohol bencílico, benzoato de bencilo o una combinación de los mismos. Otros ingredientes adecuados para las formas farmacéuticas unitarias incluyen los descritos en el presente documento.

El profármaco de abiraterona (decanoato de abiraterona) normalmente está presente en la forma farmacéutica unitaria a una concentración de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml (por ejemplo, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 250 mg/ml, aproximadamente 300 mg/ml, aproximadamente 400 mg/ml, aproximadamente 500 mg/ml o cualquier intervalo entre los valores citados). La cantidad de profármaco de abiraterona en las formas farmacéuticas unitarias puede variar, dependiendo de diversos factores, tales como la velocidad de aclaramiento del respectivo profármaco de abiraterona, la frecuencia de dosificación prevista y los niveles plasmáticos deseados, etc. Normalmente, la cantidad del profármaco de abiraterona puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg, que si se expresa como equivalente de abiraterona, normalmente puede variar de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1750 mg. En algunas realizaciones, para conseguir una frecuencia de dosificación menos frecuente, tal como una frecuencia de dosificación una vez por mes, el profármaco puede incluirse en la forma farmacéutica unitaria a una concentración tan alta como sea tolerable con seguridad para un usuario en cuestión. Normalmente, la forma farmacéutica unitaria se formula para que tenga una viscosidad adecuada para inyección parenteral, tal como adecuada para inyección intramuscular, intradérmica o subcutánea.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria se puede formular para conseguir determinados perfiles farmacocinéticos (FC), por ejemplo, un perfil FC con una curva sustancialmente plana después de un período inicial de aumento. Normalmente, después de que la forma farmacéutica unitaria se administra a un sujeto, durante las primeras horas y hasta unos pocos días (por ejemplo, 5 días o una semana) después de la administración, la concentración plasmática de abiraterona en el sujeto puede aumentarse, que después se estabiliza gradualmente, véanse, por ejemplo, las Fig. 2-4. En algunas realizaciones, después de este período inicial de aumento, la concentración plasmática de abiraterona en el sujeto puede estabilizarse y puede ser sustancialmente constante durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, durante al menos unos pocos días (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 días) o durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, etc.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria es adecuada para una dosificación una vez por mes (o una vez cada más de un mes), y tras una única administración (por ejemplo, por vía intramuscular) a un sujeto que lo necesite, la forma farmacéutica unitaria consigue un perfil FC caracterizado por uno o más de los siguientes: (a) la forma farmacéutica unitaria proporciona una concentración plasmática sanguínea de abiraterona terapéuticamente eficaz en el sujeto durante al menos 4 semanas; (b) una $C_{\text{máx}}$ de dosis única de abiraterona de entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 400 ng/ml (por ejemplo, entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 100 ng/ml, o entre aproximadamente 15 ng/ml y aproximadamente 160 ng/ml); (c) ningún efecto de los alimentos; (d) una $C_{\text{máx}}$ de dosis única de abiraterona reducida en al menos un 30 % en comparación con la $C_{\text{máx}}$ de abiraterona observada en estado estacionario para una dosis oral una vez por día de Zytiga® a 1000 mg sin alimentos; (e) una $C_{\text{mín}}$ de dosis única de abiraterona el día 28 después de la administración de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 8 ng/ml, o superior a aproximadamente 8 ng/ml; (f) la concentración plasmática de abiraterona permanece sustancialmente constante, por ejemplo, durante al menos 1 semana, por ejemplo, entre 1 semana y 3 semanas después de la administración. En algunas realizaciones, sustancialmente constante durante un período de tiempo puede significar que la concentración más alta observada para cualquier día (es decir, 24 horas) durante ese período de tiempo no es superior a 4 veces, por ejemplo, no superior a 2 veces, de la concentración más baja observada para el mismo día. En general, se debe entender que no hay efecto de los alimentos en el sentido de que no se observan diferencias significativas en la FC cuando la forma farmacéutica unitaria se administra a sujetos con o sin alimentos, por ejemplo, en algunas realizaciones, ningún efecto de los alimentos puede significar que la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de abiraterona son sustancialmente iguales (por ejemplo, de entre el 80 % y el 125 %) entre los sujetos que recibieron la dosis en estado de alimentación o en estado de ayuno. Una $C_{\text{máx}}$ de dosis única como se usa en el presente documento se debe entender como la $C_{\text{máx}}$ conseguida después de una administración única a un sujeto sin tratamiento previo (generalmente se refiere a un sujeto que no ha recibido ningún medicamento con abiraterona dentro de al menos 3 días, tal como al menos 1 semana, antes de la administración y sin abiraterona plasmática observable antes de la administración). Una $C_{\text{mín}}$ de dosis única utilizada en el presente documento se refiere a la concentración mínima

observada para un día dado después de una administración única a un sujeto sin tratamiento previo, por ejemplo, el día 28 después de la administración.

- En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria es adecuada para una dosificación una vez por mes (o una vez cada más de un mes) y tras la administración (por ejemplo, por vía intramuscular) de la forma farmacéutica unitaria una vez por mes a un sujeto que lo necesite, la forma farmacéutica unitaria consigue (a) una $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario de abiraterona de entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 400 ng/ml (por ejemplo, entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 100 ng/ml o entre aproximadamente 15 ng/ml y aproximadamente 160 ng/ml); (b) ningún efecto de los alimentos; (c) una $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario de abiraterona reducida en al menos un 30 % en comparación con la $C_{\text{máx}}$ de abiraterona observada en estado estacionario para una dosis oral una vez por día de Zytiga® a 1000 mg sin alimentos; (d) una $C_{\text{mín}}$ en estado estacionario de abiraterona de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 8 ng/ml, o superior a aproximadamente 8 ng/ml; y (g) la concentración plasmática de abiraterona permanece sustancialmente constante, por ejemplo, durante al menos 1 semana, por ejemplo, entre 1 semana y 3 semanas después de cada administración. Una $C_{\text{máx}}$ o $C_{\text{mín}}$ en estado estacionario como se usa en el presente documento se debe entender como la $C_{\text{máx}}$ o $C_{\text{mín}}$ observada después de alcanzar un estado estacionario, normalmente después de varias administraciones a un sujeto.

- En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria se puede envasar en un recipiente tal como un vial o ampolla. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria puede incluirse en una jeringa precargada o en un kit con una jeringa, tal como una jeringa desechable. También son útiles otros envases y/o recipientes, que son conocidos por los expertos en la materia. En algunas realizaciones, también se proporciona un kit que comprende múltiples formas farmacéuticas unitarias descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el kit puede comprender además una jeringa. Aunque, en algunas realizaciones, es ventajoso preparar las formulaciones de profármacos de abiraterona en formas farmacéuticas unitarias, en algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona formulaciones de profármacos de abiraterona que permiten múltiples usos únicos, o formulaciones de profármacos de abiraterona que pueden subdividirse en múltiples formas farmacéuticas unitarias.

Formulaciones específicas de ejemplo

- En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona algunas formulaciones de profármacos de abiraterona específicas, que en algunas realizaciones puede estar en una forma farmacéutica unitaria o en una forma farmacéutica unitaria múltiple. Por ejemplo, las tablas a continuación (Tabla A y B) muestran algunas formulaciones representativas de profármaco de éster de abiraterona en un vehículo oleoso. Todos los valores numéricos de las tablas deben entenderse precedidos por el término "aproximadamente". La concentración de profármaco de abiraterona se refiere a la cantidad de profármaco de abiraterona en mg por ml de la formulación final, que puede ser una solución o suspensión. La cantidad de aceite (el disolvente principal) y cosolvente en las tablas se expresa como porcentaje en volumen de disolvente, que incluye tanto el aceite como el cosolvente. Los aceites adecuados incluyen cualquiera de los aceites farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento. Los cosolventes adecuados también incluyen cualquiera de los descritos en el presente documento, por ejemplo, un alcohol, un éster y/o un ácido, tal como alcohol bencílico, benzoato de bencilo o una combinación de los mismos, véanse, por ejemplo, Tabla B. Un ejemplo de cosolventes adecuados es el alcohol bencílico. Un ejemplo de cosolventes adecuados es una combinación de alcohol bencílico y benzoato de bencilo. En algunas realizaciones, no se incluye ningún cosolvente en la formulación. En algunas realizaciones, el cosolvente no incluye benzoato de bencilo. En el presente documento se describen otros ingredientes opcionales.

Tabla A. Formulaciones de ejemplo

Ingredientes	Cantidad/Concentración		
	Intervalo de ejemplo típico		Intervalo de ejemplo mayor
Profármaco de abiraterona (por ejemplo, acetato de abiraterona, decanoato de abiraterona (de acuerdo con la invención), pentanoato de abiraterona, hexanoato de abiraterona, heptanoato de abiraterona, abiraterona isocaproato o cipionato de abiraterona)	de 25 mg/ml a 500 mg/ml	de 50 mg/ml a 300 mg/ml; de 100 mg/ml a 300 mg/ml	de 75 mg/ml a 300 mg/ml
Aceite (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de maíz)	del 50 % al 100 % de disolvente	del 70 % al 100 % de disolvente	del 80 % al 100 % de disolvente, tal como el 90 %
Cosolvente (por ejemplo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo o una combinación de los mismos)	del 0 % al 50 % de disolvente	del 0 % al 40 % o del 0 % al 30 % de disolvente	del 0 % al 30 % o del 0 % al 20 % de disolvente, tal como el 10% o el 30%
Otros ingredientes opcionales			

Como se muestra en las FIG. 13A-13E y la sección de Ejemplos, el alcohol bencílico y/o el benzoato de bencilo pueden potenciar las solubilidades de los profármacos de abiraterona en vehículos oleosos, tales como el aceite de maíz, y pueden reducir las viscosidades y la fuerza de deslizamiento de diversos vehículos oleosos, incluyendo el aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y Miglyol 812 (una mezcla de triglicéridos de cadena media, principalmente triglicéridos caprílicos/cápricos). En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una formulación de profármaco de abiraterona que comprende el profármaco de abiraterona y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende un aceite farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, descrito en el presente documento), alcohol bencílico y benzoato de bencilo. El profármaco de abiraterona de acuerdo con la invención reivindicada actualmente es decanoato de abiraterona. El aceite farmacéuticamente aceptable normalmente comprende un triglicérido derivado de ácidos grasos. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede ser un aceite natural, aceite sintético o aceite semisintético, tal como el aceite de coco fraccionado y los triglicéridos de cadena media, tales como los comercializados con la marca comercial Miglyol. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar de aceite vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete (aceite de arachis), aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té y aceite de soja. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona determinadas formulaciones de ejemplo que se muestran en la Tabla B.

Tabla B. Formulaciones de ejemplo adicionales

Ingredientes	Cantidad/Concentración		
	Intervalo de ejemplo típico		Intervalo de ejemplo mayor
Profármaco de abiraterona (por ejemplo, decanoato de abiraterona o isocaproato de abiraterona)	de 25 mg/ml a 500 mg/ml	de 50 mg/ml a 300 mg/ml; de 100 mg/ml a 300 mg/ml	de 75 mg/ml a 300 mg/ml, tal como de 150 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml
Aceite (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y/o Miglyol 812)	del 30 % al 100 % de disolvente	del 50 % al 90 % de disolvente	del 60 % al 90 % de disolvente, tal como el 70 %
Cosolvente 1 (por ejemplo, alcohol bencílico)	del 0 % al 20 % de disolvente	del 0 % al 15 % de disolvente	del 0 % al 10 % de disolvente, tal como el 10 %
benzoato de bencilo	del 0 % al 50 % de disolvente	del 0 % al 35 % de disolvente	del 0 % al 30 % de disolvente, tal como el 20 %
Otros ingredientes opcionales			

En el presente documento se describen las siguientes formulaciones específicas, en donde las formulaciones que comprenden decanoato de abiraterona son de acuerdo con la invención reivindicada actualmente: solución de acetato de abiraterona en aceite de ricino con una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml (tal como 70 mg/ml); solución de acetato de abiraterona en alcohol bencílico al 10 %/aceite de ricino al 90 % con una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml (tal como aproximadamente 90 mg/ml); solución de acetato de abiraterona en benzoato de bencilo al 50 %/aceite de ricino al 50 % con una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml (tal como aproximadamente 125 mg/ml); solución de propionato de abiraterona en alcohol bencílico al 10 %/aceite de ricino al 90 % con una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml (tal como aproximadamente 200 mg/ml); solución de propionato de abiraterona en alcohol bencílico al 10 %/aceite de maíz al 90 % con una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml (tal como aproximadamente 168 mg/ml); solución de decanoato de abiraterona en aceite de ricino con una concentración de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml (tal como 160 mg/ml o 170 mg/ml); solución de decanoato de abiraterona en aceite de maíz con una concentración de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml (tal como 160 mg/ml o 170 mg/ml); solución de decanoato de abiraterona en alcohol bencílico al 10 %/aceite de ricino al 90 % con una concentración de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml (tal como 160 mg/ml o 170 mg/ml); solución de decanoato de abiraterona en alcohol bencílico al 10 %/aceite de maíz al 90 % con una concentración de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml (tal como 160 mg/ml o 170 mg/ml); solución de decanoato de abiraterona en aceite de maíz al 70 %, alcohol bencílico al 10 %, benzoato de bencilo al 20 % con una concentración de aproximadamente 150 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml (tal como aproximadamente 200 mg/ml o aproximadamente 240 mg/ml); isocaproato de abiraterona al 90 % en aceite de maíz, solución de alcohol bencílico al 10 % con una concentración de aproximadamente 120 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml (tal como aproximadamente 150 mg/ml o aproximadamente 160 mg/ml). La presente divulgación también proporciona cualquiera de las formulaciones específicas preparadas en el presente documento, tal como en los Ejemplos 3A-3J. En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona una formulación descrita en el presente documento en el Ejemplo 1, en donde las que contienen decanoato de abiraterona son de acuerdo con la invención.

Usos médicos

- En la siguiente descripción de tratamientos médicos, todas las referencias a tratamientos médicos que forman parte de la invención han de leerse como referencias a composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en esos mismos tratamientos médicos.
- Los profármacos de abiraterona o formulaciones de profármacos de abiraterona a los que se hace referencia en la siguiente descripción de tratamientos médicos son profármacos de decanoato de abiraterona o formulaciones de decanoato de profármaco de abiraterona.
- Algunas realizaciones de la presente divulgación se refieren a métodos de suministro de abiraterona a un sujeto que la necesite. En diversas realizaciones, la presente divulgación también proporciona métodos de tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos para los cuales la administración de abiraterona es beneficiosa.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de suministro de abiraterona a un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto cualquiera de los profármacos de abiraterona o formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación. En algunas realizaciones, el sujeto padece un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, por ejemplo, un trastorno dependiente de andrógenos o dependiente de estrógenos como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto padece un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, por ejemplo, como se describe en el presente documento. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, a menos que sea directamente contradictorio, el sujeto puede ser un sujeto humano, por ejemplo, un paciente humano que padece un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, por ejemplo, como se describe en el presente documento. Trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas como se usa en el presente documento, ya sea que vaya seguido del término "sexuales", se debe entender como un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, tales como trastornos dependientes de andrógenos o dependientes de estrógenos.
- Como se detalla en el presente documento, en un estudio FC en monos, se demostró que una única inyección intramuscular de un profármaco de abiraterona representativo, decanoato de abiraterona, puede conseguir una inhibición prolongada de CYP17A1, con un aumento sostenido del nivel de progesterona y una reducción del nivel de cortisol y testosterona de hasta ocho semanas. Como se muestra en la FIG. 14D, se espera que la inhibición de las actividades 17 α -hidroxilasa y C17,20-liasa de CYP17A1 conduzca a (1) aumentos en los niveles de progesterona y mineralocorticoides; (2) reducciones en los niveles de glucocorticoides tales como cortisol; y (3) reducciones en los niveles de hormonas sexuales, por ejemplo, andrógenos tales como testosterona y dihidrotestosterona, y estrógenos tales como estradiol. Por lo tanto, los profármacos y formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación se pueden usar ventajosamente para inhibir la actividad de CYP17A1, reducir los niveles de glucocorticoides, tales como los niveles de cortisol, reducir los niveles de hormonas sexuales, tales como los niveles de andrógenos y/o estrógenos, y/o tratar trastornos asociados a niveles elevados de glucocorticoides, tales como los niveles de cortisol, y/o tratar trastornos debidos a niveles elevados de hormonas sexuales tales como los niveles de andrógenos y/o estrógenos.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de inhibición de la actividad de CYP17A1 tal como la inhibición de la actividad 17 α -hidroxilasa y la actividad 17,20-liasa, comprendiendo el método administrar al sujeto cualquiera de los profármacos de abiraterona o formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación. En algunas realizaciones, el sujeto padece un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, por ejemplo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto padece un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, por ejemplo, como se describe en el presente documento.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de reducción del nivel de glucocorticoides (por ejemplo, cortisol) en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto cualquiera de los profármacos de abiraterona o formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación. En algunas realizaciones, el sujeto padece un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia como se describe en el presente documento, tal como el síndrome de Cushing o la enfermedad de Cushing.
- En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de reducción del nivel de andrógenos (por ejemplo, testosterona y/o dihidrotestosterona) y/o estrógenos en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto cualquiera de los profármacos de abiraterona o formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación. En algunas realizaciones, el sujeto padece un síndrome debido al exceso de andrógenos, tal como hiperplasia suprarrenal congénita (por ejemplo, hiperplasia suprarrenal congénita clásica o no clásica), endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, pubertad precoz, hirsutismo, etc. En algunas realizaciones, el sujeto padece un cáncer asociado a andrógenos y/o estrógenos, tal como el cáncer de próstata y el cáncer de mama.
- En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de

glucocorticoides tal como la hipercortisolemia. Normalmente, el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los profármacos de abiraterona o formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, a menos que sea directamente contradictorio, el sujeto puede ser un sujeto humano, por ejemplo, un

paciente humano que padece un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, por ejemplo, como se describe en el presente documento.

La administración en los métodos del presente documento no se limita a ninguna vía particular. Sin embargo, en algunas realizaciones preferidas, la administración puede ser una administración parenteral, tal como una inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea. En algunas realizaciones, la administración parenteral puede ser ventajosa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración puede ser una administración parenteral, tal como una inyección intramuscular, que se puede realizar independientemente de si el sujeto tiene alimentos. En otras palabras, el estado de alimentación o de ayuno del sujeto no es importante. Esto elimina la restricción asociada a la formulación de Zytiga® comercializada actualmente, que establece que el medicamento "debe tomarse con el estómago vacío con agua al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida". Por lo tanto, entre otras ventajas, los métodos del presente documento pueden mejorar el cumplimiento del paciente.

Con los métodos de la presente invención se pueden tratar diversos trastornos benignos o malignos dependientes de hormonas sexuales. En algunas realizaciones, los trastornos benignos o malignos dependientes de hormonas pueden ser trastornos dependientes de andrógenos y trastornos dependientes de estrógenos tales como cánceres dependientes de andrógenos o estrógenos. En algunas realizaciones, el trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales puede ser cáncer de próstata o cáncer de mama. En algunas realizaciones, el trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales es el cáncer de próstata resistente a la castración o el cáncer de próstata sensible a la castración. En algunas realizaciones, el trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales puede ser cáncer de próstata metastásico resistente a la castración o cáncer de próstata metastásico sensible a la castración. En algunas realizaciones, el trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales también puede ser cáncer de ovario, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular o cáncer de pulmón. También se pueden tratar con los métodos de la presente diversos síndromes no oncológicos debidos al exceso de andrógenos y/o debidos al exceso de glucocorticoides, tales como la hipercortisolemia, por ejemplo, síndromes debidos al exceso de andrógenos tales como la endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal congénita clásica o no clásica, pubertad precoz, hirsutismo, etc., y/o síndromes debidos al exceso de cortisol tales como el síndrome de Cushing, enfermedad de Cushing, etc.

Los métodos del presente documento se pueden usar junto con una o más terapias adicionales para la enfermedad o trastorno respectivo. Por ejemplo, la etiqueta de Zytiga® (acetato de abiraterona) indica que los pacientes que reciben Zytiga® también debería recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) simultáneamente o deberían haberse sometido a una orquiectomía bilateral. En consecuencia, en algunas realizaciones de los métodos de la presente divulgación, el sujeto también se puede tratar con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina y/u orquiectomía bilateral. En algunas realizaciones, el método también comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de prednisona o prednisolona, ya sea de simultánea o secuencialmente. Sin embargo, en algunas realizaciones, los métodos del presente documento también pueden conseguir el efecto terapéutico deseado sin provocar insuficiencia suprarrenocortical, lo que así puede evitar la coadministración de prednisona o prednisolona. En algunas realizaciones, el sujeto no se trata con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina y/u orquiectomía bilateral. En algunas realizaciones, al sujeto no se le administra prednisona o prednisolona.

En algunas realizaciones, el método puede comprender administrar uno o más de otros fármacos o agentes (por ejemplo, otro fármaco quimioterápico contra el cáncer, fármaco de reemplazo hormonal o fármaco de ablación hormonal) al sujeto, ya sea simultánea o secuencialmente, a través de la misma vía o una vía de administración diferente. En algunas realizaciones, el otro fármaco o agente puede ser un esteroide, tal como prednisona, prednisolona y/o metilprednisolona. En algunas realizaciones, el otro fármaco o agente puede ser un fármaco quimioterápico, tal como paclitaxel, mitoxantrona y/o docetaxel. En algunas realizaciones, el otro agente o fármaco puede ser un agonista de GnRH, tal como leuprolida, deslorelina, goserelina o triptorelina, por ejemplo, acetato de leuprolida (por ejemplo, una formulación inyectable IM de acción prolongada). En algunas realizaciones, el otro agente o fármaco puede ser seocalcitol, bicalutamida, flutamida, un glucocorticoide incluyendo, pero sin limitación, hidrocortisona, prednisona, prednisolona o dexametasona. La cantidad de otros fármacos o agentes que se han de administrar puede variar, normalmente puede ser una cantidad que sea eficaz en el tratamiento de la enfermedad o trastorno respectivo (por ejemplo, cáncer de próstata) ya sea solo o en combinación con el profármaco de abiraterona o la formulación de profármaco de abiraterona de la presente divulgación.

Otros fármacos o agentes adecuados adicionales incluyen los descritos en el presente documento. Por ejemplo, otros fármacos o agentes útiles incluyen, pero sin limitación, agentes contra el cáncer, agentes de ablación hormonal, agentes antiandrogénicos, agentes de diferenciación, agentes antineoplásicos, inhibidores de cinasas, agentes antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes antibióticos, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, agentes intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores mitóticos, inhibidores de metaloproteasas de

matriz, productos terapéuticos genéticos y antiandrógenos.

Por ejemplo, son agentes antineoplásicos adecuados, incluyendo, pero sin limitación, acemanano, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, amsacrina, anagrelide, anastrozol, ancestim, bexaroteno, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, daclizumab, dexrazoxano, dilazep, docosanol, doxifluridina, bromocriptina, carmustina, citarabina, diclofenaco, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, glicopina, heptaplatino, ácido ibandrónico, imiquimod, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, liarozol, lobaplatino, lonidamina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, mitoguazona, mitolactol, molgramostim, nafarelina, nartogastim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, ácido pamidrónico, pegaspargasa, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanilo, pirarrubicina, porfímero de sodio, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, rituximab, romurtida, sargramostim, sizofiran, sobuzoxano, sonermina, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfin, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tirotopina alfa, topotecán, toremifeno, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, ubenimex, valrubicina, verteporfina, vinorelbina. Los agentes antiandrogénicos adecuados incluyen, pero sin limitación, bicalutamida, flutamida y nilutamida. Los agentes diferenciadores adecuados incluyen, pero sin limitación, inhibidores de poliaminas; vitamina D y sus análogos, tales como, calcitriol, doxercalciferol y seocalcitol; metabolitos de la vitamina A, tales como, ATRA, ácido retinoico, retinoides; ácidos grasos de cadena corta; fenilbutirato; y agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antineoplásicos, incluyendo, pero sin limitación, agentes que interactúan con la tubulina, agentes e inhibidores de la topoisomerasa, acitretina, alstonina, amonafida, anfetinilo, amsacrina, ankinomicina, antineoplastón, glicinato de afidicolina, asparaginasa, bacarina, batracilina, benflurón, benzotriptol, bromofosfamid, caracemida, clorhidrato de carmetizol, clorsulfaquinoxalona, clancfenur, claviridenona, crisnatol, curadermo, citarabina, citocitina, dacarbazina, dateliptinio, dihematoporfirin éter, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, docetaxel, eliprabina, acetato de eliptinio, epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, nitrato de galio, genkwadafina, hexadecilfosfocolina, homoharringtonina, hidroxiurea, ilmofofina, isoglutamina, isotretinoína, leucoregulina, lonidamina, merbarona, derivados de merocianina, metilanilinoacridina, minactivina, mitonafida, mitoquidona, mitoxantrona, mopidamol, motretinida, N-(retinoil)aminoácidos, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, derivado de nocodazol, ocreótid, oquizanocinc, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, probimano, procarbazona, proglumida, razoxano, reteliptino, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, estripoldinona, superóxido dismutasa, tenipósido, taliblastina, tocotrienol, topotecán, ucraina, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina y withanólidos. Un inhibidor de cinasas que incluye inhibidores de p38 e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de proteasas de metalomatrix (MMP), inhibidores de la COX-2 incluyendo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib y etoricoxib, miméticos de SOD o inhibidores $\alpha_v\beta_3$. Los agentes antimetabolitos adecuados se pueden seleccionar de, pero sin limitación, 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, ciclopentilcitosina, estearato de fosfato de citarabina, conjugados de citarabina, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, doxifluridina, fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, isopropilpirrolizina, metobenzaprim, metotrexato, norespemidina, pentostatina, piritrexim, plicamicina, tioguanina, tiazofurina, trimetrexato, inhibidores de la tirosina cinasa y uricitina. Los agentes alquilantes adecuados se pueden seleccionar de, pero sin limitación, análogos de aldofosfamid, altretamina, anaxirona, bestabucilo, budotitano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamid, ciplatato, difenilespiromustina, citostático de diplatino, elmustina, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, hepsul-fam, ifosfamid, ioplatino, lomustina, mafosfamid, mitolactol, oxaliplatino, prednimustina, ranimustina, semustina, espiromustina, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol. Los agentes antibióticos adecuados se pueden seleccionar de, pero sin limitación, aclarrubicina, actinomicina D, actinoplanona, adriamicina, derivado de aeroplisinina, amrrubicina, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, sulfato de bleomicina, briostatina-1, caliqueamicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorrubicina, ditrisarrubicina B, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbatina, esorrubicina, esperamicina-A1, esperamicina-A1b, fostriecina, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, corticosteroides tales como hidrocortisona, idarrubicina, iludinas, kazuamicina, kesarirrodinas, menogarilo, mitomicina, neoactina, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatino, pirarrubicina, porotramicina, prednisona, prednisolona, pirindanina A, rapamicina, rizoxina, rodorrubicina, sibanomicina, siwenmicina, sorangicina-A, esparsomicina, talisomicina, terpentecina, trazina, tricizarina A y zorrubicina. Los ejemplos no limitantes de esteroides adecuados incluyen hidrocortisona, prednisona, prednisolona o dexametasona.

Pauta posológica

Los profármacos y formulaciones de abiraterona de la presente divulgación generalmente pueden proporcionar una liberación de abiraterona de acción prolongada a un usuario en cuestión. Este perfil de liberación de acción prolongada permite administrar abiraterona a un usuario en cuestión con una frecuencia de dosificación baja, tal como una vez por semana o incluso con menos frecuencia, lo que puede mejorar el cumplimiento del paciente y reducir las cargas de píldoras.

En algunas realizaciones, los métodos del presente documento pueden tener una pauta posológica de una vez por semana o una vez cada más de una semana. Normalmente, la frecuencia de dosificación puede variar de una vez por semana a una vez cada pocos meses, tal como de una vez por semana a una vez cada ocho semanas, o de una vez

por semana a una vez cada tres meses. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación para cada dosis es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de profármaco de abiraterona. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación de profármaco de abiraterona para cada dosis es de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal de un sujeto. En algunas realizaciones, los métodos del presente documento pueden comprender administrar al sujeto que lo necesite un profármaco de abiraterona o una formulación de profármaco de abiraterona de la presente divulgación, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez cada dos semanas, una vez en un mes, en donde la administración proporciona una concentración plasmática terapéuticamente eficaz (por ejemplo, como se describe en el presente documento, tal como 0,5 ng/ml y superior, 1 ng/ml y superior, 8 ng/ml y superior, u 8,4 ng/ml y superior) de abiraterona en el sujeto durante un período de tiempo prolongado, tal como más de 1 semana, más de 2 semanas, más de 3 semanas, más de 4 semanas y hasta seis u ocho semanas o más, etc. En algunas realizaciones, la administración puede proporcionar una $C_{máx}$ de dosis única de abiraterona de entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 400 ng/ml (por ejemplo, entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 100 ng/ml, o entre aproximadamente 15 ng/ml y aproximadamente 160 ng/ml). En algunas realizaciones, la administración puede proporcionar una $C_{máx}$ en estado estacionario de abiraterona de entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 400 ng/ml (por ejemplo, entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 100 ng/ml, o entre aproximadamente 15 ng/ml y aproximadamente 160 ng/ml). En algunas realizaciones, la administración puede proporcionar una $C_{mín}$ de dosis única de abiraterona de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 8 ng/ml, o superior a aproximadamente 8 ng/ml tal como superior a 8,4 ng/ml, en cada día desde el día 1 hasta el día 7, o desde el día 1 hasta el día 14, o desde el día 1 hasta el día 21, o desde el día 1 hasta el día 28 después de la administración. En algunas realizaciones, la administración puede proporcionar una $C_{mín}$ en estado estacionario de abiraterona de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 8 ng/ml, o superior a aproximadamente 8 ng/ml tal como superior a 8,4 ng/ml.

Los profármacos de abiraterona adecuados para su uso en los métodos de dosificación anteriores una vez por semana o una vez cada más de una semana incluyen los descritos en el presente documento.

El profármaco de abiraterona es decanoato de abiraterona.

En algunas realizaciones, se desea una dosificación una vez por mes o una vez cada más de un mes, por ejemplo, la frecuencia de dosificación varía de una vez por mes a una vez cada pocos meses, tal como de una vez por mes a una vez cada dos meses, o de una vez por mes a una vez cada tres meses. En dichas realizaciones, el profármaco de abiraterona necesita no solamente liberar abiraterona lentamente sino también liberar abiraterona en una concentración plasmática suficiente de manera que pueda ser beneficiosa para el usuario en cuestión. La dosificación una vez por mes o una vez cada más de un mes normalmente es una administración parenteral, tal como por vía intramuscular, por vía intradérmica o por vía subcutánea. En cualquiera de las realizaciones del presente documento, a menos que sea directamente contradictorio, la administración puede ser una administración intramuscular.

Como se detalla en el presente documento, se descubrió que una única administración intramuscular de acetato de abiraterona proporciona una liberación prolongada de abiraterona. Sin embargo, el estudio FC en perros muestra que una administración similar de propionato de abiraterona no mejoró la liberación prolongada de acetato de abiraterona y, de hecho, la liberación de abiraterona observada desde el propionato fue inferior a la observada para el acetato en todos los puntos temporales medidos. Adicionalmente, también se descubrió inesperadamente que el alargamiento de la cadena de alquilo hasta el butanoato de abiraterona conducía a una fuerte reducción de la solubilidad en diversos vehículos oleosos. A pesar de esta tendencia inesperada, los presentes inventores descubrieron que el decanoato de abiraterona puede ser superior para su uso en una dosificación una vez por mes o una vez cada más de un mes que el acetato, propionato o butanoato. También se encontró que el perfil FC, tal como $t_{1/2}$, de decanoato de abiraterona, no varía significativamente cuando se usa un vehículo oleoso diferente. En cambio, como se detalla en el Ejemplo 5B, se observaron algunas variabilidades en los perfiles FC para el propionato de abiraterona, dependiendo de si se formuló en aceite de ricino o aceite de maíz.

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales (por ejemplo, como se describe en el presente documento), un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar por vía parenteral al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de decanoato de abiraterona, o una composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona, una vez por mes o una vez cada más de un mes. En algunas realizaciones, la administración por vía parenteral es administración por vía intramuscular, por vía intradérmica o por vía subcutánea. En algunas realizaciones, la administración proporciona una concentración de abiraterona plasmática sanguínea terapéuticamente eficaz en el sujeto durante un período de al menos 4 semanas, tal como al menos 5 semanas y hasta seis u ocho semanas o más, etc. En algunas realizaciones, la concentración plasmática sanguínea terapéutica de abiraterona puede ser una concentración de al menos 1 ng/ml, por ejemplo, al menos 2 ng/ml, al menos 4 ng/ml, al menos 8 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración plasmática sanguínea terapéuticamente eficaz de abiraterona también puede ser de aproximadamente 0,5 ng/ml o superior. En algunas realizaciones, la administración puede proporcionar

una $C_{\text{máx}}$ de dosis única de abiraterona de entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 400 ng/ml (por ejemplo, entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 100 ng/ml, o aproximadamente 15 ng/ml y aproximadamente 160 ng/ml). En algunas realizaciones, la administración puede proporcionar una $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario de abiraterona de entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 400 ng/ml (por ejemplo, entre aproximadamente 50 ng/ml y aproximadamente 100 ng/ml, o entre aproximadamente 15 ng/ml y aproximadamente 160 ng/ml). En algunas realizaciones, la administración puede proporcionar una $C_{\text{mín}}$ de dosis única de abiraterona el día 28 después de la administración de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 8 ng/ml, o superior a aproximadamente 8 ng/ml, por ejemplo, superior a aproximadamente 8,4 ng/ml. En algunas realizaciones, la administración puede proporcionar una $C_{\text{mín}}$ en estado estacionario de abiraterona de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 8 ng/ml, o superior a aproximadamente 8 ng/ml, por ejemplo, superior a aproximadamente 8,4 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración plasmática sanguínea de abiraterona en el sujeto puede permanecer sustancialmente constante, por ejemplo, durante al menos 1 semana, por ejemplo, entre 1 semana y 3 semanas después de la administración. En algunas realizaciones, la administración se realiza independientemente de si el sujeto tiene alimentos. En algunas realizaciones, la administración proporciona una $C_{\text{máx}}$ de dosis única de abiraterona reducida en al menos un 30 % en comparación con la $C_{\text{máx}}$ de abiraterona observada en estado estacionario para una dosis oral una vez por día de Zytiga® a 1000 mg sin alimentos. En algunas realizaciones, la administración proporciona una $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario de abiraterona reducida en al menos un 30 % en comparación con la $C_{\text{máx}}$ de abiraterona observada en estado estacionario para una dosis oral una vez por día de Zytiga® a 1000 mg sin alimentos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I se puede formular como una forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento. Los portadores, vehículos oleosos, excipientes adecuados para dichas composiciones farmacéuticas incluyen los descritos en el presente documento.

Los profármacos de abiraterona y las formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación se pueden administrar a un sujeto que los necesite como única fuente de abiraterona. Sin embargo, en algunas realizaciones, no se excluyen otros medicamentos/formulaciones de abiraterona. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración del presente documento se puede combinar, bien simultánea o secuencialmente en cualquier orden, con una administración oral de acetato de abiraterona, tal como la formulación de Zytiga®. En algunas realizaciones, el sujeto puede usar los profármacos de abiraterona y las formulaciones de profármacos de abiraterona como complemento a una terapia con abiraterona existente. Además, la administración del presente documento no se limita a administrar un único profármaco de abiraterona o una formulación de profármaco de abiraterona de la presente divulgación. En algunas realizaciones, se pueden administrar al sujeto dos o más profármacos de abiraterona y formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación.

En algunas realizaciones, antes de una dosificación una vez por mes o una vez cada más de un mes, los métodos del presente documento pueden incluir un período de tratamiento inicial con una frecuencia de dosificación mayor, tal como una dosis una vez por semana o una vez cada dos semanas. El período de tratamiento inicial puede incluir administrar el mismo profármaco de abiraterona o un medicamento de abiraterona diferente, tal como un profármaco de abiraterona diferente. Normalmente, el período de tratamiento inicial se puede usar para conseguir una concentración plasmática sanguínea de abiraterona de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 8 ng/ml o superior a aproximadamente 8 ng/ml, antes de la dosificación una vez por mes o una vez cada más de un mes descrita en el presente documento. Sin embargo, en algunas realizaciones, los métodos del presente documento no incluyen dicho período de tratamiento inicial.

Como se analiza en el presente documento, los profármacos de abiraterona y las formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación tienen muchas ventajas sobre el producto Zytiga® comercializado actualmente. Por ejemplo, administrar los profármacos de abiraterona y las formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación a un sujeto normalmente da como resultado una $C_{\text{máx}}$ reducida de abiraterona (por ejemplo, reducida en al menos un 30 % en comparación con la $C_{\text{máx}}$ de abiraterona observada en estado estacionario para una dosis oral una vez por día de Zytiga® a 1000 mg sin alimentos).

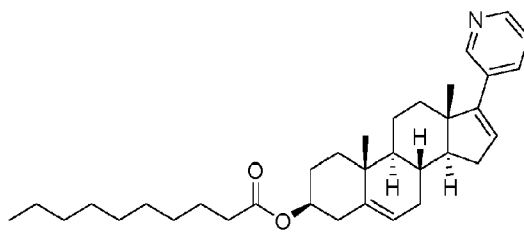
Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de sujetos que tienen efectos secundarios relacionados con una exposición elevada a abiraterona, tales como que tienen efectos secundarios relacionados con la $C_{\text{máx}}$ de abiraterona, comprendiendo el método administrar profármacos de abiraterona y formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación al sujeto, en donde la administración reduce los efectos secundarios en comparación con la administración de una dosis oral una vez por día de Zytiga® a 1000 mg sin alimentos. Las vías de administración, las cantidades de dosificación, y las frecuencias adecuadas incluyen las descritas en el presente documento. Se describen diversos efectos secundarios o efectos adversos en la información de prescripción de Zytiga® aprobada por la FDA, véase, por ejemplo, la versión de febrero de 2018 o junio de 2019. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de sujetos a los que también se les administra un fármaco, cuyo metabolismo es inhibido por la abiraterona, por ejemplo, fármacos que son sustratos de CYP2D6 y/o CYP2C8, comprendiendo el método administrar al sujeto los profármacos de abiraterona y las formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación, en donde la administración reduce la inhibición del metabolismo del fármaco en comparación con la administración de una dosis oral una vez por día de Zytiga® a 1000 mg sin alimentos. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto que tiene, o está en riesgo de tener, hipertensión, hipopotasemia o retención

de líquidos debido al exceso de mineralocorticoides, comprendiendo el método administrar al sujeto los profármacos de abiraterona y las formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación, en donde la administración reduce la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos o el riesgo de hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos en comparación con la administración de una dosis oral una vez por día de Zytiga® a 1000 mg sin alimentos. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto que tiene, o está en riesgo de tener, insuficiencia suprarrenocortical, comprendiendo el método administrar al sujeto los profármacos de abiraterona y las formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación, en donde la administración reduce la insuficiencia suprarrenocortical o el riesgo de tener insuficiencia suprarrenocortical en comparación con la administración de una dosis oral una vez por día de Zytiga® a 1000 mg sin alimentos. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto que tiene hepatotoxicidad grave o mortal después de tomar Zytiga®, comprendiendo el método administrar al sujeto los profármacos de abiraterona y las formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación, en donde la administración reduce la hepatotoxicidad. Sin pretender quedar ligados a teoría alguna, se cree que la administración de los profármacos de abiraterona y las formulaciones de profármacos de abiraterona de la presente divulgación normalmente da como resultado una exposición reducida, aunque eficaz a abiraterona y, por lo tanto, es beneficiosa para sujetos que necesitan una dosis más baja de abiraterona, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente. Las pautas posológicas adecuadas, las vías de administración incluyen las descritas en el presente documento.

Decanoato de abiraterona

La invención reivindicada actualmente se refiere al decanoato de abiraterona. Como se analiza con más detalles en la sección de Ejemplos, los estudios farmacocinéticos muestran que la inyección intramuscular de formulaciones de decanoato de abiraterona puede proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de abiraterona plasmática durante un período prolongado en diversos modelos animales. En los estudios FC en monos, además, se demostró que una única inyección intramuscular de la formulación de decanoato de abiraterona puede conseguir una inhibición prolongada de CYP17A1, con un aumento sostenido del nivel de progesterona y una reducción del nivel de cortisol y testosterona. Adicionalmente, basándose en los estudios FC en ratas, perros y monos, se realizó una previsión FC en seres humanos basándose en el aumento a escala alométrico. Como se muestra en la FIG. 16C, basándose en el aumento a escala alométrico, se previó que después de dosis intramusculares de decanoato de abiraterona, una vez cada 4 semanas con aproximadamente 1000 mg en cada dosis, a un ser humano, se espera que una $C_{\min}$ sea de 5 ng/ml en estado estacionario. Adicionalmente, como se detalla en la sección de Ejemplos y la FIG. 14F, se descubrió inesperadamente que las formulaciones de decanoato de abiraterona con determinada combinación de aceite y disolventes pueden alcanzar concentraciones plasmáticas de abiraterona significativamente superiores en monos después de inyecciones IM en comparación con la formulación de decanoato de abiraterona en aceite de maíz al 90 % y alcohol bencílico al 10 % a la misma dosis, con la concentración de decanoato de abiraterona sustancialmente igual. Por lo tanto, la cantidad de dosificación de decanoato de abiraterona necesaria para conseguir la $C_{\min}$ prevista de 5 ng/ml en estado estacionario se puede reducir. Como alternativa, la $C_{\min}$ en estado estacionario también se puede aumentar por encima del nivel previsto de 5 ng/ml. Estas divulgaciones demuestran que se puede suministrar abiraterona en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) mediante inyección de decanoato de abiraterona. Normalmente, la frecuencia de dosificación puede variar de una vez por semana a una vez cada pocos meses, tal como de una vez por semana a una vez cada ocho semanas, o de una vez por semana a una vez cada tres meses, tal como una vez por mes, una vez cada ocho semanas, etc.

La invención reivindicada actualmente proporciona un compuesto, que es decanoato de abiraterona que tiene la fórmula de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el decanoato de abiraterona puede estar en su forma básica. En algunas realizaciones, el decanoato de abiraterona también puede estar en una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal oxalato, una sal clorhidrato, una sal bencenosulfonato, una sal p-toluenosulfonato, una sal fosfato, etc. En algunas realizaciones, las sales de decanoato de abiraterona se pueden usar como intermedio sintético para la preparación y purificación de decanoato de abiraterona en su forma básica. Como se analiza en el presente documento, el decanoato de abiraterona está normalmente presente en la presente formulación de profármaco de abiraterona en su forma básica. A menos que se mencione específicamente en su forma de sal o que sea contradictorio con el contexto, el decanoato de abiraterona se debe entender en su forma básica.

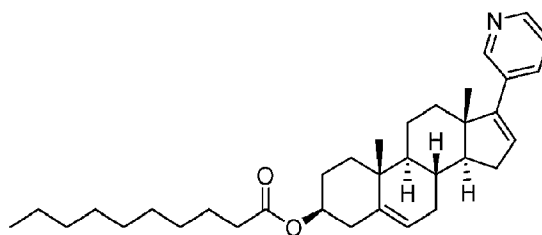
Los expertos en la materia pueden preparar fácilmente decanoato de abiraterona o sus sales farmacéuticamente aceptables en vista de la presente divulgación. En el presente documento se describen algunos métodos de ejemplo de síntesis. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método de síntesis de decanoato de abiraterona, que comprende hacer reaccionar abiraterona con ácido decanoico, o una forma activada del mismo, tal como el correspondiente cloruro de acilo, anhídrido (por ejemplo, anhídrido mixto), etc. La reacción se puede realizar normalmente en presencia de un agente de acoplamiento, tal como una carbodiimida. Como se muestra en la sección de Ejemplos, el acoplamiento de abiraterona y ácido decanoico se puede realizar en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, una base (tal como trietilamina) y una cantidad catalítica de DMAP. Las sales de decanoato de abiraterona se pueden preparar haciendo reaccionar decanoato de abiraterona con un ácido adecuado, tal como ácido oxálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido fosfórico, normalmente en un disolvente orgánico tal como acetato de isopropilo, acetato de etilo, etc.

En algunas realizaciones, el decanoato de abiraterona puede existir en una forma sólida, tal como una forma cristalina, una forma amorfa o una combinación de las mismas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona decanoato de abiraterona en una forma cristalina. En algunas realizaciones, la forma cristalina se puede caracterizar por un espectro de Difracción de Rayos X de polvo (DRXP) que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) de los siguientes picos: 4,6, 6,9, 8,7, 17,5, 18,3, 18,6, 19,1, 19,6 y 20,8, grados 2 theta, $\pm 0,2^\circ$; un patrón de Calorimetría diferencial de barrido (CDB) que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 69,0 °C; o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la forma cristalina se puede caracterizar por un espectro de DRXP sustancialmente igual al que se muestra en la FIG. 12A, por ejemplo, el espectro de DRXP muestra picos en los respectivos ángulos de difracción (grados 2 theta, $\pm 0,2^\circ$) correspondientes a los picos como se muestra en la FIG. 12A, independientemente de sus intensidades relativas. En algunas realizaciones, la forma cristalina se puede caracterizar por un espectro de CDB sustancialmente igual al que se muestra en la FIG. 12B.

En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un método de preparación de una forma cristalina de decanoato de abiraterona. En algunas realizaciones, el método puede incluir recrystalizar decanoato de abiraterona en un disolvente adecuado, tal como acetona y agua. En un método típico, el decanoato de abiraterona se puede disolver en primer lugar en un primer disolvente, tal como acetona, a temperatura ambiente o con calor (tal como aproximadamente 40 °C), para formar una solución; después la solución se puede enfriar para formar una suspensión; y, opcionalmente, a esto le puede seguir la dilución de la suspensión con un segundo disolvente (normalmente un antidisolvente en el que el decanoato de abiraterona tiene una solubilidad baja), tal como agua, y agitación durante un período de tiempo (tal como de aproximadamente 12 horas) para formar la forma cristalina. Los expertos en la materia pueden ajustar la cantidad de disolvente, concentración, etc. en vista de la presente divulgación. También se muestra un procedimiento de ejemplo en el Ejemplo 6A.

El decanoato de abiraterona normalmente se prepara en una forma de alta pureza, por ejemplo, apta para su uso farmacéutico. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona decanoato de abiraterona en una forma sustancialmente pura, tal como con una pureza superior al 80 %, preferentemente superior al 90 % (por ejemplo, superior al 95 %, superior al 97 %, superior al 98 %, superior al 99 %, superior al 99,5 %), en peso, por área de HPLC, o ambas. En algunas realizaciones, el decanoato de abiraterona se puede caracterizar por una pureza en peso y/o por área de HPLC de aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 %, aproximadamente el 99,9 % o cualesquier intervalos entre los valores especificados. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el decanoato de abiraterona se caracteriza por una pureza en peso de aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 %, aproximadamente el 99,9 % o cualesquier intervalos entre los valores especificados. En la sección de Ejemplos se muestran procedimientos de ejemplo para preparar el decanoato de abiraterona sustancialmente puro. También se describen métodos de HPLC adecuados para medir la pureza del decanoato de abiraterona en la sección de Ejemplos. El decanoato de abiraterona sustancialmente puro puede estar en forma sólida (por ejemplo, una forma cristalina descrita en el presente documento, forma amorfa o una combinación de las mismas) o en una solución, suspensión u otra forma. Para disipar cualquier duda, una formulación de profármaco de abiraterona que comprende el decanoato de abiraterona sustancialmente puro del presente documento y uno o más ingredientes adicionales se debe entender como una mezcla del decanoato de abiraterona sustancialmente puro del presente documento y el uno o más ingredientes adicionales, por ejemplo, dicha formulación se puede obtener directa o indirectamente mediante mezcla (por ejemplo, disolución, suspensión o formación de una mezcla de otro modo) del decanoato de abiraterona sustancialmente puro con uno o más de otros ingredientes, tales como aceite, disolvente, etc., farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona que tiene la fórmula de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable. El decanoato de abiraterona está normalmente presente en la composición farmacéutica en su forma básica y se debe entender como tal a menos que resulte evidente lo contrario por el contexto. En algunas realizaciones, el decanoato de abiraterona también puede estar en una forma sustancialmente pura descrita en el presente documento. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede preparar mezclando el decanoato de abiraterona sustancialmente puro con el portador farmacéuticamente aceptable y otros ingredientes opcionales. En algunas realizaciones específicas, el decanoato de abiraterona sustancialmente puro está en una forma cristalina descrita en el presente documento, y la composición farmacéutica se puede preparar mediante mezcla (por ejemplo, disolución, suspensión o la formación de una mezcla de otro modo) de la forma cristalina con el portador farmacéuticamente aceptable y otros ingredientes opcionales.

Normalmente, la composición farmacéutica se formula para la administración parenteral. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica se puede formular para inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea.

La composición farmacéutica es generalmente una formulación no acuosa, por ejemplo, una formulación a base de aceite, e incluye un portador no acuoso farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, descrito en el presente documento). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un aceite farmacéuticamente aceptable, tal como un aceite farmacéuticamente aceptable para inyección, incluyendo aceites de origen vegetal o mono o diglicéridos sintéticos de ácidos grasos. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede ser un aceite natural, aceite sintético o aceite semisintético, tal como el aceite de coco fraccionado y los triglicéridos de cadena media, tales como los comercializados con la marca comercial Miglyol. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un triglicérido derivado de ácidos grasos. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un triglicérido derivado de ácidos grasos de cadena larga y/o media, que puede estar independientemente poliinsaturado, monoinsaturado o saturado. Como entienden los expertos en la materia, los ácidos grasos de cadena media normalmente incluyen 6-12 carbonos, tales como ácido capríico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, etc.; los ácidos grasos de cadena corta normalmente tienen menos de 6 carbonos; mientras que los ácidos grasos de cadena larga normalmente incluyen 13-21 carbonos. En algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un aceite farmacéuticamente aceptable, que se puede seleccionar de aceite vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete (aceite de arachis), aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té y aceite de soja. En algunas realizaciones específicas, el portador farmacéuticamente aceptable puede comprender aceite de maíz, que incluye un triglicérido, en el que los constituyentes de los ácidos grasos son principalmente ácido linoleico, ácido oleico, ácido palmítico y ácido esteárico.

En algunas realizaciones, además del aceite farmacéuticamente aceptable, el portador farmacéuticamente aceptable puede comprender además un disolvente farmacéuticamente aceptable (o cosolvente si el aceite se cuenta como disolvente), tal como un alcohol, éster, ácido, etc. En algunas realizaciones, el disolvente farmacéuticamente aceptable puede incluir alcohol bencílico, benzoato de bencilo, etanol, glicerol, polietilenglicol, polisorbato 80, ácido acético y/o acetato de etilo. En algunas realizaciones, el disolvente farmacéuticamente aceptable puede ser alcohol bencílico y/o benzoato de bencilo. En algunas realizaciones, el disolvente farmacéuticamente aceptable puede ser alcohol bencílico. En algunas realizaciones, el disolvente farmacéuticamente aceptable puede ser una combinación de alcohol bencílico y benzoato de bencilo. Como se analiza en el presente documento, la solubilidad del decanoato de abiraterona en un aceite farmacéuticamente aceptable se puede potenciar significativamente mediante una combinación de alcohol bencílico y benzoato de bencilo.

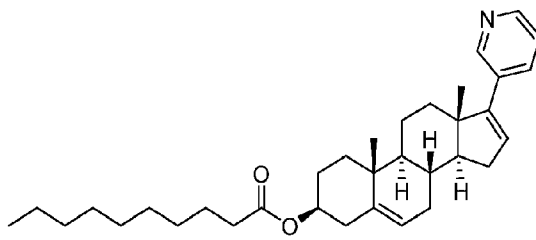
En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona, un aceite farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, descrito en el presente documento), alcohol bencílico y benzoato de bencilo. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable es aceite de maíz. En algunas realizaciones, el alcohol bencílico está presente en una cantidad de aproximadamente el 5-10 % en volumen, el benzoato de bencilo está presente en una cantidad de aproximadamente el 10-20 % en volumen y el aceite de maíz está presente en una cantidad de aproximadamente el 70-85 % en volumen, siendo el volumen combinado de alcohol bencílico, benzoato de bencilo y aceite de maíz del 100 %.

La composición farmacéutica normalmente incluye decanoato de abiraterona a una concentración de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml. En algunas realizaciones, el decanoato de abiraterona

puede estar presente en una concentración de aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 250 mg/ml, aproximadamente 300 mg/ml, aproximadamente 350 mg/ml, aproximadamente 400 mg/ml, aproximadamente 500 mg/ml o cualesquier intervalos entre los valores citados. En algunas realizaciones, el decanoato de abiraterona puede estar presente en una concentración de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, tal como de aproximadamente 150 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, etc.

El decanoato de abiraterona en la composición farmacéutica normalmente se incluye en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, tal como el cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el decanoato de abiraterona puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración plasmática sanguínea terapéuticamente eficaz de abiraterona durante un período de al menos una semana, por ejemplo, al menos de dos semanas, al menos cuatro semanas y hasta seis u ocho semanas o más, después de una única administración a un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia. En algunas realizaciones, el decanoato de abiraterona puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración plasmática sanguínea terapéuticamente eficaz de abiraterona a aproximadamente 1 ng/ml o superior, tal como aproximadamente 2 ng/ml o superior, aproximadamente 4 ng/ml o superior, aproximadamente 5 ng/ml o superior, aproximadamente 8 ng/ml o superior, etc. durante un período de al menos una semana, por ejemplo, al menos de dos semanas, al menos cuatro semanas y hasta seis u ocho semanas o más, después de una única administración a un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia. En algunas realizaciones, el decanoato de abiraterona puede estar presente en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración plasmática sanguínea terapéuticamente eficaz de abiraterona de aproximadamente 0,5 ng/ml o superior durante un período de al menos cuatro semanas, por ejemplo, al menos seis semanas y hasta ocho semanas o más, después de una única administración a un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia.

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de decanoato de abiraterona que tiene la fórmula de:



un aceite farmacéuticamente aceptable y un disolvente farmacéuticamente aceptable, en donde el decanoato de abiraterona está en su forma básica, que está presente a una concentración de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, tal como aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 250 mg/ml, aproximadamente 300 mg/ml, aproximadamente 350 mg/ml, aproximadamente 400 mg/ml, aproximadamente 500 mg/ml o cualesquier intervalos entre los valores citados, en donde la composición farmacéutica, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria, se formula para inyección parenteral, tal como inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, en donde la composición farmacéutica, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria, comprende el decanoato de abiraterona en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2.000 mg, tal como aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 2000 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede estar en una forma farmacéutica unitaria. Normalmente, dependiendo de la cantidad de dosificación, se pueden administrar una o más (por ejemplo, 1) de las formas farmacéuticas unitarias a un sujeto que lo necesite. El aceite farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria, puede ser cualquiera de los descritos en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable es un aceite farmacéuticamente aceptable para inyección, incluyendo aceites de origen vegetal o mono o diglicéridos sintéticos de ácidos grasos. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede ser un aceite natural, aceite sintético o aceite semisintético, tal como el aceite de coco fraccionado y los triglicéridos de cadena media, tales como los comercializados con la marca comercial Miglyol. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede comprender un triglicérido derivado de ácidos grasos. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable puede comprender un triglicérido derivado de ácidos grasos de cadena larga y/o media, que puede estar independientemente poliinsaturado, monoinsaturado o saturado. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar de aceite vegetal,

aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete (aceite de arachis), aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té y aceite de soja. En algunas realizaciones específicas, el aceite farmacéuticamente aceptable puede comprender aceite de maíz, que incluye un triglicérido, en el que los

- 5 El disolvente farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria, también incluye cualquiera de los descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el disolvente farmacéuticamente aceptable (o cosolvente si el aceite se cuenta como disolvente), tal como un alcohol, éster, ácido, etc. En algunas realizaciones, el disolvente farmacéuticamente aceptable puede incluir alcohol bencílico, benzoato de bencilo, etanol, glicerol, polietilenglicol, polisorbato 80, ácido acético y/o acetato de etilo. En algunas realizaciones, el
- 10 disolvente farmacéuticamente aceptable puede ser alcohol bencílico y/o benzoato de bencilo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria, comprende decanoato de abiraterona, un aceite farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, descrito en el presente documento), alcohol bencílico y benzoato de bencilo. En algunas realizaciones, el aceite farmacéuticamente aceptable es aceite de maíz. En algunas realizaciones, el alcohol bencílico está presente en una cantidad de aproximadamente el 5-10 % en volumen, el benzoato de bencilo está presente en una cantidad de aproximadamente el 10-20 % en volumen y el
- 15 aceite de maíz está presente en una cantidad de aproximadamente el 70-85 % en volumen, siendo el volumen combinado de alcohol bencílico, benzoato de bencilo y aceite de maíz del 100 %.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona formulaciones de ejemplo de decanoato de abiraterona como se muestra en la Tabla C. Todos los valores numéricos en la tabla deben entenderse precedidos por el término "aproximadamente". La concentración de decanoato de abiraterona se refiere a la cantidad de decanoato de abiraterona en mg por ml de la formulación final, que puede ser una solución o suspensión. La cantidad de aceite (el disolvente primario) y cosolvente (alcohol bencílico y/o benzoato de bencilo) en las tablas se expresa como porcentaje en volumen de disolvente, que incluye tanto el aceite como el cosolvente. Los aceites adecuados incluyen cualquiera

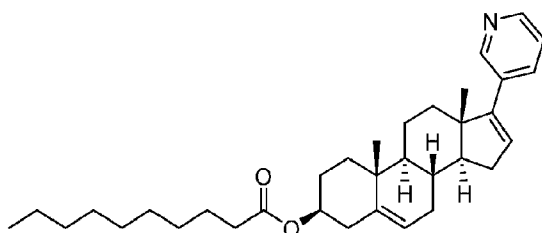
20 de los aceites farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento, tal como aceite de maíz. Los ingredientes adicionales opcionales no se muestran en la Tabla C. Los Ejemplos 3F-3H en el presente documento muestran procedimientos de preparación de formulaciones representativas de decanoato de abiraterona de la Tabla C.

30 Tabla C. Formulaciones de decanoato de abiraterona de ejemplo

Ingredientes	Cantidad/Concentración		
	Intervalo de ejemplo típico		Intervalo de ejemplo mayor
Decanoato de abiraterona	de 25 mg/ml a 500 mg/ml	de 50 mg/ml a 300 mg/ml; de 100 mg/ml a 300 mg/ml	de 75 mg/ml a 300 mg/ml, tal como de 150 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml
Aceite (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y/o Miglyol 812)	del 30 % al 100 % de disolvente	del 50 % al 90 % de disolvente	del 60 % al 90 % de disolvente, tal como el 70 %
alcohol bencílico	del 0 % al 20 % de disolvente	del 0 % al 15 % de disolvente	del 0 % al 10 % de disolvente, tal como el 10 %
benzoato de bencilo	del 0 % al 50 % de disolvente	del 0 % al 35 % de disolvente	del 0 % al 30 % de disolvente, tal como el 20 %

Los expertos en la materia pueden preparar la composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria del presente documento en vista de los métodos desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para preparar una formulación de decanoato de abiraterona adecuada para la

35 administración parenteral a un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia. En algunas realizaciones, el método comprende mezclar (tal como disolver o suspender) decanoato de abiraterona, que tiene la fórmula de:



en un portador farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla (tal como una solución o suspensión). En algunas realizaciones, el método comprende además esterilizar la mezcla (por ejemplo, solución o suspensión). En algunas realizaciones, la disolución o suspensión puede comprender mezclar (por ejemplo, disolver o suspender) la forma cristalina de decanoato de abiraterona descrita en el presente documento en el portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la mezcla (tal como disolver o suspender) puede comprender mezclar (por ejemplo, disolver o suspender) el decanoato de abiraterona sustancialmente puro descrito en el presente documento en el portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados y las cantidades, la cantidad de decanoato de abiraterona, la concentración de decanoato de abiraterona, incluyen cualquiera de los descritos anteriormente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el portador farmacéuticamente aceptable comprende un aceite farmacéuticamente aceptable y un disolvente farmacéuticamente aceptable, en donde el aceite farmacéuticamente aceptable comprende un aceite vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té o aceite de soja, el disolvente farmacéuticamente aceptable comprende alcohol bencílico y/o benzoato de bencilo, y en donde el decanoato de abiraterona está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml tal como de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml.

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación también proporciona un método de tratamiento de un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento). La administración no se limita a ninguna vía particular. Sin embargo, el decanoato de abiraterona normalmente se administra por vía parenteral, por ejemplo, mediante una inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea. En algunas realizaciones, la administración es a través de inyección intramuscular. A diferencia de la administración oral de acetato de abiraterona, la composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) se puede administrar al sujeto que lo necesite con o sin alimentos.

El trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales que se puede tratar con los métodos incluye cualquiera de los descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los trastornos benignos o malignos dependientes de hormonas sexuales se pueden seleccionar de trastornos dependientes de andrógenos y trastornos dependientes de estrógenos tales como cánceres dependientes de andrógenos o cánceres dependientes de estrógenos. En algunas realizaciones, los trastornos benignos o malignos dependientes de hormonas sexuales se pueden seleccionar de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular y cáncer de pulmón, etc. En algunas realizaciones, el trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales puede ser cáncer de próstata o cáncer de mama. En algunas realizaciones, el trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales es el cáncer de próstata resistente a la castración o el cáncer de próstata sensible a la castración. En algunas realizaciones, el trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales puede ser cáncer de próstata metastásico resistente a la castración o cáncer de próstata metastásico sensible a la castración. Los síndromes debidos al exceso de andrógenos y/o los síndromes debidos al exceso de glucocorticoides tales como la hipercortisolemia que se pueden tratar con los métodos incluyen cualquiera de los descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el método del presente documento puede ser un método para tratar un síndrome no oncológico en el sujeto debido al exceso de andrógenos, tal como endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal congénita (por ejemplo, hiperplasia suprarrenal congénita clásica o no clásica), pubertad precoz, hirsutismo, etc. En algunas realizaciones, el método del presente documento puede ser un método para tratar un síndrome no oncológico debido al exceso de glucocorticoides (por ejemplo, cortisol), tal como el síndrome de Cushing o la enfermedad de Cushing.

Los métodos del presente documento se pueden usar junto con una o más terapias adicionales para la enfermedad o trastorno respectivo. Por ejemplo, el método puede comprender administrar uno o más de otros fármacos o agentes (por ejemplo, como se describe en el presente documento, tal como otro fármaco quimioterápico contra el cáncer, fármaco de reemplazo hormonal o fármaco de ablación hormonal) al sujeto, ya sea simultánea o secuencialmente, a través de la misma vía o una vía de administración diferente. En algunas realizaciones, el sujeto también se puede tratar con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina y/u orquiectomía bilateral.

Como se analiza en el presente documento, la abiraterona es un inhibidor de 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17), lo que puede conducir a una reducción en la biosíntesis de andrógenos (tales como testosterona), una reducción de glucocorticoides (tales como cortisol) y un exceso de mineralocorticoides (por ejemplo, un aumento de progesterona). También se ha observado que la insuficiencia suprarrenal se socia al tratamiento con abiraterona, tal como Zytiga®. Se demostró que la administración intramuscular de una composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona en el presente documento proporciona un nivel plasmático eficaz de abiraterona e inhibe CYP17A1 *in vivo* durante un período prolongado de tiempo, con un aumento en el nivel de progesterona y una reducción en el nivel de cortisol.

En algunas realizaciones, el método del presente documento (por ejemplo, tratar un cáncer de próstata o tratar la hiperplasia suprarrenal congénita clásica o no clásica) puede comprender administrar al sujeto un agente que

contrarreste la reducción de uno o más glucocorticoides asociada a la administración de decanoato de abiraterona como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el método puede comprender administrar al sujeto que lo necesite un agente eficaz en el tratamiento de uno o más síntomas asociados a la insuficiencia suprarrenal, tales como estrés agudo, fatiga, etc. En algunas realizaciones específicas, el método puede comprender administrar al sujeto un esteroide, tal como un corticoesteroide. En algunas realizaciones, el método puede comprender administrar al sujeto un glucocorticoide. En algunas realizaciones específicas, el método comprende además administrar al sujeto prednisona, prednisolona y/o metilprednisolona. En algunas realizaciones, el método también comprende administrar al sujeto un agente eficaz en el tratamiento de la deficiencia de cortisol, por ejemplo, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona y/o dexametasona. En cualquiera de dichas realizaciones, el agente puede administrarse al sujeto simultánea o secuencialmente en cualquier orden, a través de la misma vía de administración o de una diferente.

En algunas realizaciones, los métodos del presente documento se pueden caracterizar por una frecuencia de dosificación de una vez por semana o incluso menos frecuente. Normalmente, la frecuencia de dosificación puede variar de una vez por semana a una vez cada pocos meses, tal como de una vez por semana a una vez cada tres meses, o de una vez por semana a una vez cada ocho semanas, tal como una vez por mes. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez por mes o una vez cada más de un mes. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) una vez cada dos semanas, una vez por mes o una vez cada más de un mes. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación para cada dosis es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de decanoato de abiraterona. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación de decanoato de abiraterona para cada dosis es de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal de un sujeto. En algunas realizaciones, la administración es a través de inyección intramuscular. En algunas realizaciones, la administración proporciona una concentración plasmática sanguínea terapéuticamente eficaz de abiraterona durante un período de al menos una semana, por ejemplo, al menos de dos semanas, tal como al menos tres semanas, al menos cuatro semanas y hasta seis u ocho semanas o más, etc. En algunas realizaciones, la administración proporciona una concentración plasmática sanguínea de abiraterona superior a 1,0 ng/ml (por ejemplo, de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 8 ng/ml, o aproximadamente 2 ng/ml o superior, aproximadamente 4 ng/ml o superior, aproximadamente 5 ng/ml o superior, o aproximadamente 8 ng/ml o superior) durante un período de al menos una semana, por ejemplo, al menos de dos semanas, tal como al menos 3 semanas, al menos cuatro semanas y hasta seis u ocho semanas o más, etc. En algunas realizaciones, la administración proporciona una $C_{\min}$ en estado estacionario de abiraterona superior a 1,0 ng/ml (por ejemplo, de entre aproximadamente 1 ng/ml y aproximadamente 8 ng/ml, aproximadamente 2 ng/ml o superior, aproximadamente 4 ng/ml o superior, aproximadamente 5 ng/ml o superior, o aproximadamente 8 ng/ml o superior). En algunas realizaciones, la administración proporciona una dosis única o $C_{\max}$ en estado estacionario de abiraterona de entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 400 ng/ml, tal como aproximadamente 10 ng/ml, aproximadamente 15 ng/ml, aproximadamente 20 ng/ml, aproximadamente 30 ng/ml, aproximadamente 50 ng/ml, aproximadamente 60 ng/ml, aproximadamente 100 ng/ml, aproximadamente 150 ng/ml, aproximadamente 160 ng/ml o cualesquier intervalos citados entre los valores, por ejemplo, aproximadamente 10-30 ng/ml, aproximadamente 20-60 ng/ml, aproximadamente 15-160 ng/ml o aproximadamente 50-100 ng/ml. En algunas realizaciones, la formulación de decanoato de abiraterona se puede administrar al sujeto que la necesite como única fuente de abiraterona. Sin embargo, en algunas realizaciones, la formulación de decanoato de abiraterona también se puede administrar al sujeto que la necesita como complemento de otra terapia con abiraterona.

En algunos ejemplos específicos, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento del cáncer de próstata, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite decanoato de abiraterona a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de decanoato de abiraterona. En algunas realizaciones, el decanoato de abiraterona se administra a través de inyección intramuscular. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a la castración o cáncer de próstata sensible a la castración. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata metastásico resistente a la castración o cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.

En algunos ejemplos específicos, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento del cáncer de próstata, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite la composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección

subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de decanoato de abiraterona o con cada dosis de decanoato de abiraterona a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a través de inyección intramuscular. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a la castración o cáncer de próstata sensible a la castración. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata metastásico resistente a la castración o cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.

En algunos ejemplos específicos, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento del cáncer de próstata, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de decanoato de abiraterona o con cada dosis de decanoato de abiraterona a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria se administra a través de inyección intramuscular. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a la castración o cáncer de próstata sensible a la castración. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata metastásico resistente a la castración o cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación también proporciona un método de suministro de abiraterona a un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto la composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de decanoato de abiraterona o con cada dosis de decanoato de abiraterona a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a través de inyección intramuscular. En algunas realizaciones, el sujeto padece un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, por ejemplo, como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación también proporciona un método de inhibición de la actividad de CYP17A1 en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto la composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de decanoato de abiraterona o con cada dosis de decanoato de abiraterona a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a través de inyección intramuscular. En algunas realizaciones, el sujeto padece un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, por ejemplo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto padece un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, por ejemplo, como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación también proporciona un método de reducción del nivel de glucocorticoides (por ejemplo, cortisol) en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto

la composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de decanoato de abiraterona o con cada dosis de decanoato de abiraterona a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a través de inyección intramuscular. En algunas realizaciones, el sujeto padece una hipercortisolemia como se describe en el presente documento, tal como el síndrome de Cushing o la enfermedad de Cushing.

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación también proporciona un método de reducción del nivel de andrógenos (por ejemplo, testosterona y/o dihidrotestosterona) y/o estrógenos en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto la composición farmacéutica que comprende decanoato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de decanoato de abiraterona o con cada dosis de decanoato de abiraterona a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a través de inyección intramuscular. En algunas realizaciones, el sujeto padece un síndrome debido al exceso de andrógenos, tal como hiperplasia suprarrenal congénita (por ejemplo, hiperplasia suprarrenal congénita clásica o no clásica), endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, pubertad precoz, hirsutismo, etc. En algunas realizaciones, el sujeto padece un cáncer asociado a andrógenos y/o estrógenos, tal como el cáncer de próstata y el cáncer de mama.

Otros profármacos de abiraterona

Aunque la invención reivindicada actualmente se refiere al decanoato de abiraterona, con el fin de comprender mejor la invención, también se describen otros profármacos de abiraterona con fines de referencia. Por ejemplo, como el decanoato de abiraterona, los estudios farmacocinéticos muestran que la inyección intramuscular de formulaciones de isocaproato de abiraterona también puede proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de abiraterona plasmática durante un período prolongado. Por lo tanto, las realizaciones descritas en el presente documento relacionadas específicamente con formulaciones de decanoato de abiraterona y métodos de tratamiento pueden ser aplicables de manera similar al isocaproato de abiraterona, con el decanoato de abiraterona reemplazado por isocaproato de abiraterona, aunque esto no se reivindica actualmente.

Por ejemplo, también se describe en el presente documento, pero no se reivindica actualmente, un método de tratamiento de un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende isocaproato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento). La composición farmacéutica que comprende isocaproato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) se puede administrar al sujeto que lo necesite con o sin alimentos. Los trastornos benignos o malignos dependientes de hormonas sexuales, los síndromes debidos al exceso de andrógenos, los síndromes debidos al exceso de glucocorticoides tales como la hipercortisolemia, la pauta posológica, las terapias de combinación, etc. incluyen los descritos en el presente documento, por ejemplo, en relación con el decanoato de abiraterona.

En el presente documento también se describe, pero no se reivindica actualmente, un método de tratamiento del cáncer de próstata, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite la composición farmacéutica que comprende isocaproato de abiraterona descrita en el presente documento mediante inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de isocaproato de abiraterona o con cada dosis de isocaproato de abiraterona a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90

mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. La composición farmacéutica se puede administrar a través de inyección intramuscular. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata resistente a la castración o cáncer de próstata sensible a la castración. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata metastásico resistente a la castración o cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.

En el presente documento también se describe, pero no se reivindica actualmente, un método de tratamiento del cáncer de próstata, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite la forma farmacéutica unitaria que comprende isocaproato de abiraterona descrita en el presente documento a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de isocaproato de abiraterona o con cada dosis de isocaproato de abiraterona a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. La forma farmacéutica unitaria se puede administrar a través de inyección intramuscular. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata resistente a la castración o cáncer de próstata sensible a la castración. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata metastásico resistente a la castración o cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.

En el presente documento también se describe, pero no se reivindica actualmente, un método de suministro de abiraterona a un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto la composición farmacéutica que comprende isocaproato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de isocaproato de abiraterona o con cada dosis de isocaproato de abiraterona a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a través de inyección intramuscular. En algunas realizaciones, el sujeto padece un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas, un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia, por ejemplo, como se describe en el presente documento.

En el presente documento también se describe, pero no se reivindica actualmente, un método de inhibición de la actividad de CYP17A1 en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto la composición farmacéutica que comprende isocaproato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de isocaproato de abiraterona o con cada dosis de isocaproato de abiraterona a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. La composición farmacéutica se puede administrar a través de inyección intramuscular. El sujeto puede padecer un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, por ejemplo, como se describe en el presente documento. El sujeto puede padecer síndromes debidos al exceso de andrógenos y/o síndromes debidos al exceso de glucocorticoides tales como la hipercortisolemia, por ejemplo, como se describe en el presente documento.

En el presente documento también se describe, pero no se reivindica actualmente, un método de reducción del nivel de glucocorticoides (por ejemplo, cortisol) en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto la composición farmacéutica que comprende isocaproato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de isocaproato de abiraterona o con cada dosis de isocaproato de abiraterona a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. La composición farmacéutica se puede administrar a través de inyección intramuscular. El sujeto puede padecer un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, por ejemplo, como se describe en el presente documento. El sujeto puede padecer síndromes debidos al exceso de andrógenos y/o síndromes debidos al exceso de glucocorticoides tales como la hipercortisolemia, por ejemplo, como se describe en el presente documento.

aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. La composición farmacéutica se puede administrar a través de inyección intramuscular. El sujeto puede padecer una hipercortisolemia como se describe en el presente documento, tal como el síndrome de Cushing o la enfermedad de Cushing.

5 En el presente documento se describe, pero no se reivindica actualmente, un método de reducción del nivel de andrógenos (por ejemplo, testosterona y/o dihidrotestosterona) y/o estrógenos en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto la composición farmacéutica que comprende isocaproato de abiraterona descrita en el presente documento (por ejemplo, la forma farmacéutica unitaria descrita en el presente documento) a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por semana o una vez cada más de una semana, tal como una vez por mes o una vez cada más de un mes, con cada dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg (por ejemplo, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1500 mg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de isocaproato de abiraterona o con cada dosis de isocaproato de abiraterona a aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o cualesquier intervalos entre los valores citados) de peso corporal del sujeto. La composición farmacéutica se puede administrar a través de inyección intramuscular. El sujeto puede padecer un síndrome debido al exceso de andrógenos, tal como hiperplasia suprarrenal congénita (por ejemplo, hiperplasia suprarrenal congénita clásica o no clásica), endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, pubertad precoz, hirsutismo, etc. El sujeto puede padecer un cáncer asociado a andrógenos y/o estrógenos, tal como el cáncer de próstata y el cáncer de mama.

25 En el presente documento se proporcionan formulaciones, métodos y kits para tratar a un sujeto con un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales tal como el cáncer de próstata. También se proporcionan métodos para preparar las formulaciones útiles para tratar a un sujeto con un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales (tal como el cáncer de próstata), un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia. A continuación se hará referencia en detalle a realizaciones representativas, ejemplos de las cuales se ilustran en los dibujos adjuntos.

30 El término "sujeto", como se usa en el presente documento, significa, pero sin limitación, un animal o ser humano que necesita o es capaz de recibir quimioterapia para un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales tal como, por ejemplo, un trastorno dependiente de andrógenos o un trastorno dependiente de estrógenos (incluyendo el cáncer de próstata y el cáncer de mama), un animal o ser humano que necesita o es capaz de recibir terapia para síndromes no oncológicos debido al exceso de andrógenos, tales como endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal congénita (por ejemplo, hiperplasia suprarrenal congénita clásica o no clásica), pubertad precoz, hirsutismo, etc., y/o debidos al exceso de glucocorticoides tales como la hipercortisolemia, tal como el síndrome de Cushing o la enfermedad de Cushing. En realizaciones preferidas, el sujeto es un sujeto humano.

40 La expresión "otro fármaco o agente", como se usa en el presente documento (cuando, por ejemplo, refiriéndose a la administración anterior, simultánea y posterior de al menos otro fármaco o agente con al menos una formulación de profármaco de abiraterona) significa al menos otro compuesto, formulación, molécula, producto biológico o similares, capaz de potenciar la eficacia de la formulación o formulaciones, disminuir un efecto o efectos secundarios indeseables de la formulación o formulaciones, o mejorar el tratamiento del trastorno particular. Se puede usar cualquier vía de administración adecuada de dicho "otro fármaco o agente", por ejemplo, administración oral, administración parenteral, etc. Un experto en la materia del tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales (tal como un trastorno dependiente de andrógenos o un trastorno dependiente de estrógenos), síndromes debidos al síndrome de exceso de andrógenos y/o síndromes debidos al exceso de glucocorticoides, tales como la hipercortisolemia, sabrían y comprendería cómo elegir y usar dicho "otro fármaco o agente" para el fin o fines previstos.

55 Las formulaciones se pueden administrar opcionalmente a través de un dispositivo o método de liberación modificado. La expresión "liberación modificada", como se usa en el presente documento, se debe entender como que abarca la liberación retardada, la liberación prolongada o extendida, la liberación sostenida o una liberación dirigida, etc. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo o método de liberación modificada puede prolongar adicionalmente la liberación de abiraterona de los profármacos y formulaciones de la presente divulgación. En algunas realizaciones, el dispositivo o método de liberación modificada también puede incluir cualquier dispositivo o método capaz de liberar un agente o producto (por ejemplo, un fármaco o un producto biológico) en un momento posterior al inmediatamente posterior a su administración (y puede incluir, por ejemplo, implantes). Se han descrito diversos dispositivos de liberación modificada (Stubbe *et al.*, *Pharm. Res.* 21: 1732, 2004) y podrían ser aplicables a las realizaciones representativas. Un experto en la materia puede identificar y emplear sin experimentación indebida los dispositivos y métodos de liberación modificada después de considerar todos los criterios y aplicar el mejor criterio por parte del sujeto.

65 Las formulaciones y agentes de las realizaciones se administran en una cantidad farmacológica o fisiológicamente aceptable y eficaz para reducir o eliminar la presencia, por ejemplo, de tejido tumoral de próstata y células prostáticas

anormales o malignas en un sujeto que presenta cáncer de próstata. De manera similar, las formulaciones y agentes de las realizaciones se administran solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o modalidades terapéuticas (por ejemplo, radioterapia y cirugía) en cantidades profiláctica o terapéuticamente eficaces, que deben entenderse como cantidades que cumplen con los objetivos profilácticos o terapéuticos previstos y que proporcionan los beneficios disponibles de la administración de dichas formulaciones y agentes.

Las expresiones "cantidad eficaz", "dosis eficaz", y "concentración plasmática sanguínea terapéutica", como se usan en el presente documento, significan, pero sin limitación, una cantidad, dosis o concentración capaz de tratar, retrasar, ralentizar, inhibir o eliminar el inicio, la existencia o la progresión de un trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, una "cantidad eficaz", "dosis eficaz", o "concentración plasmática sanguínea terapéutica" es capaz de reducir o eliminar la presencia de tejido tumoral de próstata y células prostáticas anormales o malignas en un sujeto que presenta cáncer de próstata, que es suficiente para curar (parcial o totalmente) una enfermedad o prevenir el inicio o la propagación adicional del trastorno, enfermedad o afección. Como ejemplo adicional, una cantidad eficaz de formulación se refiere a la cantidad administrada sola o en combinación con otros agentes terapéuticos o modalidades terapéuticas (por ejemplo, radioterapia y cirugía) para conseguir una reducción clínicamente significativa de la carga tumoral. Un experto en la materia entendería cuándo se ha producido una reducción clínicamente significativa en la carga tumoral (o una mejoría de un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales u otro trastorno o síndrome descrito en el presente documento) después de la administración de una formulación. Por una "cantidad eficaz", "dosis eficaz", o "concentración plasmática sanguínea terapéutica" se entiende una cantidad, dosis o concentración que no sea críticamente dañina para el sujeto y, en cualquier caso, donde los efectos secundarios perjudiciales son superados por los beneficios. Solamente a modo de ejemplo, una cantidad o dosis eficaz de una formulación de profármaco de abiraterona significa una cantidad capaz de alcanzar concentraciones plasmáticas sanguíneas de al menos 1 ng/ml, por ejemplo, al menos 1 ng/ml, al menos 2 ng/ml, al menos 4 ng/ml o al menos 8 ng/ml, de abiraterona en el sujeto después de la administración parenteral de la formulación de profármaco, y las concentraciones plasmáticas sanguíneas eficaces se alcanzan durante al menos una semana, por ejemplo, al menos dos semanas (por ejemplo, cuatro, seis, ocho o más semanas) después de la administración.

En general, los intervalos de dosificación para la administración de la formulación según la presente divulgación son aquellos que producen el efecto o efectos deseados. La dosificación útil que se va a administrar variará dependiendo de la edad, el peso y la salud del sujeto tratado, el modo, vía y programa de administración, la respuesta del sujeto individual y el tipo o estadificación del cáncer de próstata (o gravedad de un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales u otro síndrome o trastorno descrito en el presente documento) contra el que se busca tratamiento con la formulación. La dosis también variará con la naturaleza o la gravedad del tumor primario y otras afecciones subyacentes, con condiciones epidemiológicas, con el uso concomitante de otros compuestos activos, y la vía de administración. Además, la dosis estará determinada por la existencia de cualesquier efectos secundarios adversos tales como hipersensibilidad local, efectos adversos sistémicos y tolerancia inmunitaria.

Un experto en la materia puede determinar una dosis eficaz de las formulaciones (y otros agente o agentes) sin experimentación indebida (por ejemplo, mediante estudios farmacocinéticos) después de considerar todos los criterios y aplicar el mejor criterio en nombre del paciente (y en la mayoría de los casos dependerá de la formulación particular utilizada). La dosis que se ha de administrar dependerá del caso particular, pero en cualquier caso, es la cantidad suficiente para inducir un beneficio clínico o una mejoría de, un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales (tal como el cáncer de próstata), un síndrome debido al exceso de andrógenos y/o un síndrome debido al exceso de glucocorticoides tal como la hipercortisolemia.

Las formulaciones y agentes de las realizaciones, opcionalmente, se pueden administrar en combinación con (o pueden incluir) uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Se conocen en la técnica formulaciones, técnicas de administración, composiciones farmacéuticas, métodos de preparación de composiciones farmacéuticas y portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables y se describen, por ejemplo, en "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*" (anteriormente "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", University of the Sciences en Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, Pa. (2005)). Un experto en la materia puede usar soluciones estériles fisiológicamente aceptables inyectables conocidas. Para preparar una solución lista para usar para inyección o infusión parenteral, hay fácilmente disponibles soluciones isotónicas acuosas, por ejemplo, solución salina, solución salina tamponada con fosfato (PBS) o soluciones de proteínas plasmáticas correspondientes. Las formulaciones pueden estar presentes como liofilizados o preparaciones secas, que se pueden reconstituir con una solución inyectable conocida directamente antes del uso, en condiciones estériles, por ejemplo, como un kit de piezas. Además, las formulaciones pueden incluir uno o más portadores aceptables (que pueden incluir, por ejemplo, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, adyuvantes, agentes estabilizantes, diluyentes, conservantes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos, agentes modificadores de la absorción y similares. "Diluyentes" puede incluir agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato (PBS), dextrosa, etanol, glicerol y similares. Los agentes isotónicos pueden incluir cloruro de sodio, dextrosa, manitol, sorbitol y lactosa, entre otros. Los estabilizantes incluyen albúmina y sales alcalinas de ácido etilendiaminotetracético, entre otros.

Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un sujeto una cantidad/dosis eficaz de formulación y agentes de acuerdo con las realizaciones representativas. Un experto en la materia de la farmacología, inmunología, medicina, oncología o similares, sin experimentación indebida, puede determinar

fácilmente una vía de administración adecuada. Sin embargo, se prevé que las formulaciones sean principalmente adecuadas para la administración parenteral tal como a través de inyección IM, inyección intradérmica o inyección subcutánea.

- 5 Las abreviaturas utilizadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de los campos químico y biológico.

También se debe entender que una realización específica de un resto variable en el presente documento puede ser igual o diferente que otra realización específica que tenga el mismo identificador.

- 10 Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen a continuación con más detalle. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión de CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ª ed., portada interior y los grupos funcionales específicos se definen normalmente como se describe en la misma. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica, así como los restos
15 funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3ª Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987. No se pretende limitar la divulgación de ninguna manera por la lista de ejemplo de sustituyentes descritos en el presente
20 documento.

- Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, se refiere a un hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o ramificada. En algunas realizaciones, el alquilo puede incluir de uno a treinta átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₃₀ o como alternativa expresado como alquilo C_{1-C30}) o el número de
25 átomos de carbono designados (es decir, un alquilo C₁ tal como metilo, un alquilo C₂ tal como etilo, un alquilo C₃ tal como propilo o isopropilo, etc.). En una realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C₁₋₁₆ de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C₃₋₁₆ de cadena ramificada.

- Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, que contienen uno o dos dobles enlaces) cíclicos alifáticos que contienen de uno a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂) o el número de carbonos designados. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene dos anillos. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene un anillo. En otra realización, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₈. En otra realización, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₆. "Cicloalquilo" también incluye sistemas de
35 anillos, en donde el anillo de cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos heteroarilo o arilo donde el punto de unión está en el anillo cicloalquilo y, en dichos casos, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema de anillo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo de ejemplo no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina, adamantilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

- 40 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno", utilizado solo o como parte de otro grupo, se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) dobles enlaces carbono-carbono. En una realización, el grupo alqueno es un grupo alqueno C₂₋₁₆.

- 45 Como se usa en el presente documento, el término "alquino", utilizado solo o como parte de otro grupo, se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) triples enlaces carbono-carbono. En una realización, el alquino tiene un triple enlace carbono-carbono. En un caso, el grupo alquino es un grupo alquino C₂₋₁₆.

- 50 Como se usa en el presente documento, la expresión "profármaco o profármacos de abiraterona de la presente divulgación" se refiere a cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento de acuerdo con la Fórmula I, o cualquiera de los Ejemplos N.º 2C, 2G y 2H, uno o más compuestos isotópicamente marcados del mismo (por ejemplo, compuestos enriquecidos en deuterio), enantiómeros y mezclas racémicas), tautómeros de los mismos, isómeros conformacionales de los mismos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, sal de adición de ácido tal como sal de HCl). Los hidratos y solvatos de los profármacos de la presente divulgación se consideran composiciones de la presente divulgación, en donde el profármaco o profármacos están asociados con
55 agua o disolvente, respectivamente. Algunos de los profármacos de la presente divulgación también pueden existir en diversas formas polimórficas o formas amorfas. Los profármacos descritos en el presente documento incluyen aquellos compuestos que padecen fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar abiraterona activa. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex-vivo. Como se usa en el presente documento, la expresión "formulación o formulaciones de profármaco de abiraterona de la presente divulgación" se refiere a cualquiera de las composiciones o formulaciones farmacéuticas que comprenden uno cualquiera o más de los profármacos de abiraterona de la presente divulgación, por ejemplo, cualquiera de las formulaciones preparadas en los Ejemplos 3A-3J. Se desvelan ejemplos de acuerdo con la invención en los Ejemplos 3F, 3G, 3H y 3I. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, a menos que sea directamente contradictorio por el contexto, el profármaco de abiraterona de la presente divulgación puede ser
60 65

decanoato de abiraterona. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, a menos que sea directamente contradictorio por el contexto, la formulación de profármaco de abiraterona de la presente divulgación puede ser cualquiera de las composiciones farmacéuticas que comprenden decanoato de abiraterona como se describe en el presente documento. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, a menos que sea directamente contradictorio por el contexto, el profármaco de abiraterona de la presente divulgación también puede ser isocaproato de abiraterona. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, a menos que sea directamente contradictorio por el contexto, la formulación de profármaco de abiraterona de la presente divulgación también puede ser cualquiera de las composiciones farmacéuticas que comprenden isocaproato de abiraterona como se describe en el presente documento.

Los profármacos de abiraterona de la presente divulgación pueden existir en forma marcada con isótopos o enriquecida que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentran más abundantemente en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, oxígeno y nitrógeno, incluyen, pero sin limitación ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N y ^{18}O . Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de la presente divulgación.

Los enlaces de cuña continuos y discontinuos indican la estereoquímica habitual en la técnica.

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y de ninguna manera pretenden limitar el alcance de la materia objeto reivindicada.

De los siguientes ejemplos, lo siguiente se refiere a la materia objeto de la presente invención: ejemplos 2C, 3F-3I, 4B, 6A, 6B y 7A-7D. Los Ejemplos 1, 4A, 5B y 8 también se refieren a la materia objeto de la presente invención en la medida en que se relacionan con el decanoato de abiraterona.

EJEMPLO 1 FORMULACIONES INYECTABLES DE ACCIÓN PROLONGADA DE PROFÁRMACOS DE ABIRATERONA

Las formulaciones incluyen formulaciones inyectables de acción prolongada a base de aceite de un profármaco lipófilo de abiraterona tal como (1) 3 β -alcanoatos de abiraterona y (2) alcanosatos lineales, ramificados, cíclicos y aromáticos de C-2 a C-16 carbonos (es decir, ésteres alifáticos y aromáticos hechos de 2 a 16 átomos de carbono). Los ésteres de abiraterona pueden incluir, por ejemplo, los siguientes ésteres: un acetato, un propionato, un butanoato, un pentanoato (vaterato), un isocaproato, un buciclato, un ciclohexanocarboxilato, un propionato de fenilo, caproato (hexanoato), un enantato (heptanoato), un cipionato, un octanoato, un noncanoato, un decanoato, un undecanoato, un dodecanoato, un tridecanoato, un tetradecanoato, un pentadecanoato y un hexadecanoato. En realizaciones representativas, los ésteres de abiraterona son acetato de abiraterona, propionato de abiraterona y decanoato de abiraterona.

Las formulaciones pueden comprender una solución o suspensión de profármaco de abiraterona en aceites farmacéuticamente aceptables, tales como aceites farmacéuticamente aceptables para inyección, incluyendo aceites de origen vegetal o mono o diglicéridos sintéticos de ácidos grasos. En algunas realizaciones, los aceites farmacéuticamente aceptables pueden incluir triglicéridos constituidos por ácidos grasos (poliinsaturados, monoinsaturados y saturados) tales como los siguientes: aceite vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete (aceite de arachis), aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té y aceite de soja. Los aceites vegetales se seleccionaron basándose en la solubilidad del profármaco en el aceite. Se determinó que el acetato de abiraterona era más soluble en aceite de ricino, que incluye un triglicérido, en el que el constituyente de ácido graso es principalmente rico en ácido oleico (un ácido graso monoinsaturado hidroxilado). Por el contrario, se determinó que los profármacos más lipófilos (propionato de abiraterona y decanoato de abiraterona) eran más solubles en aceite de maíz, que incluye un triglicérido, en el que los constituyentes de ácidos grasos son principalmente ácido linoleico (ácido graso poliinsaturado no hidroxilado), ácido oleico (ácido graso insaturado no hidroxilado), ácido palmítico (ácido graso saturado no hidroxilado) y ácido esteárico (ácido graso saturado no hidroxilado). Sorprendentemente, se determinó que el butanoato de abiraterona tiene menor solubilidad tanto en aceite de ricino como en aceite de maíz que los profármacos de acetato, propionato o decanoato. También se observó que existe una correlación inversa entre los puntos de fusión y las solubilidades de los profármacos en los aceites vegetales. Los puntos de fusión de los diversos profármacos de abiraterona se determinaron mediante calorimetría diferencial de barrido como se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Puntos de fusión de los profármacos de abiraterona.

Profármaco de abiraterona	Punto de fusión
Acetato	127-130 °C
Propionato	102 °C
Butanoato	147 °C
Decanoato	38 °C

Las formulaciones pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables tales como cosolventes (es decir, agentes solubilizantes) tales como alcohol bencílico, benzoato de bencilo, etanol, glicerol, polietilenglicol, polisorbato 80, ácido acético y acetato de etilo. Se determinó que los aditivos/cosolventes alcohol bencílico y benzoato de bencilo tenían la ventaja de aumentar la solubilidad de los profármacos, así como reducir la viscosidad y la fuerza de deslizamiento de la solución, véanse, por ejemplo, las FIG. 13A-13E y las Tablas 2A-2D, lo que proporcionó una solución más concentrada que era más fácil de inyectar a través de una aguja de calibre aceptable para inyección IM (por ejemplo, calibre 20-27 tal como calibre 22-25). De hecho, el cosolvente se selecciona basándose en su capacidad para reducir la viscosidad del vehículo para permitir la inyección a través de agujas o cánulas de inyección adecuadas. El alcohol bencílico como aditivo en inyecciones IM o subcutáneas también tiene la ventaja de que puede actuar como anestésico local en el sitio de inyección (Wilson *et al. Ann. Emer. Med.* 33(5), 495, 1999).

La solubilidad de los ésteres de abiraterona puede verse afectada tras añadir un cosolvente al vehículo de aceite vegetal. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el éster de abiraterona está totalmente disuelto en la composición y, en otras realizaciones, el éster de abiraterona está parcialmente disperso en la composición. En una realización, los ésteres de abiraterona se disuelven totalmente en el vehículo.

Las formulaciones también pueden contener conservantes, polímeros, antioxidantes, antimicrobianos, agentes quelantes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como ácido cítrico, dextrosa, ácido ascórbico, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, betadex sulfobutil éter de sodio, cloruro de calcio, carbometoxilcelulosa de sodio, clorobutanol, creatina, croscarmelosa, fosfato de potasio dibásico, docusato de sodio, edetato de sodio, glicerina, hialuronato de sodio, hidroxipropil betadex, ácido láctico, lactosa, lecitina, ácido maleico, manitol, meglumina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, cloruro de miripitio, momotioglicerol, fenol, poloxámero 188, poliglactina, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 80, propilparabeno, acetato de sodio, benzoato de sodio, citrato de sodio, monolaurato de sorbitano, sorbitol, sacarosa, ácido tartárico, citrato trisódico, tromantadina, trometamina y urea.

Las formulaciones se pueden esterilizar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, irradiación gamma, filtración micrométrica y esterilización en autoclave).

Las formulaciones de profármacos de abiraterona se pueden preparar a diversas concentraciones que incluyen, por ejemplo, de 25 mg/ml a 500 mg/ml. En realizaciones representativas, las concentraciones son de 50 mg/ml a 300 mg/ml.

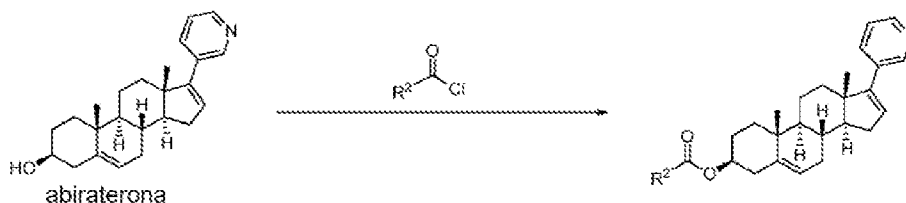
Las formulaciones, después de una inyección IM o subcutánea, liberan una cantidad eficaz de abiraterona durante un período de al menos una semana y hasta dos, tres, cuatro o más semanas. Los niveles terapéuticos de abiraterona en plasma sanguíneo conseguidos después de la administración de las formulaciones de profármacos de abiraterona pueden ser, por ejemplo, 6-15 ng/ml entre 14-28 días después de la administración parenteral. En realizaciones representativas, los niveles terapéuticos son de 8-12 ng/ml entre 14-28 días después de la administración parenteral. Se ha demostrado que una $C_{\min}$ de abiraterona $>8,4$ ng/ml se asocia a una respuesta favorable al antígeno prostático específico y podría ser un factor predictivo crucial para la supervivencia sin progresión en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (Carton *et al., Eur. J. Cancer*, 72: 54, 2017).

EJEMPLO 2. SÍNTESIS DE PROFÁRMACOS DE ABIRATERONA

Acetato de abiraterona

Se obtuvo acetato de abiraterona en Hetero Labs Limited, India.

Otros ésteres de abiraterona se pueden sintetizar generalmente haciendo reaccionar abiraterona con R^2COOH o una forma activada apropiada del mismo, tal como R^2COCl . La reacción normalmente se realiza en un disolvente aprótico tal como $CHCl_3$ con una base apropiada tal como trietilamina. A continuación se muestran ejemplos de preparación de propionato de abiraterona, butanoato de abiraterona, pentanoato de abiraterona, hexanoato de abiraterona, heptanoato de abiraterona, isocaproato de abiraterona, cipionato de abiraterona y decanoato de abiraterona.



EJEMPLO 2A. PREPARACIÓN DE PROPIONATO DE ABIRATERONA

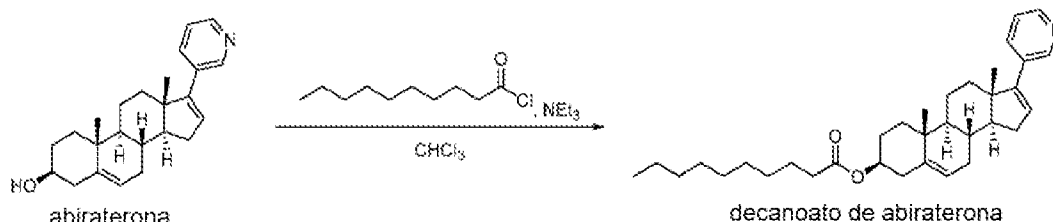
Se preparó propionato de abiraterona de la siguiente manera:

Se añadieron 15,0 g (42,9 mmol) de abiraterona a un matraz de fondo redondo de 500 ml seguido de 450 ml de cloroformo y 11,96 ml (85,8 mmol, 2,0 equiv.) de trietilamina. El matraz se purgó con nitrógeno y la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, se añadieron gota a gota 4,12 ml (47,2 mmol, 1,1 equiv.) de cloruro de propanoilo seguido de la adición de 6,57 ml adicionales (47,2 mmol, 1,1 equiv.) de trietilamina. El baño de hielo se retiró y la solución se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se enfrió una vez más a 0 °C y se añadieron lentamente 4,12 ml más de cloruro de propanoilo y 6,57 ml de trietilamina. El baño de hielo se retiró nuevamente y la reacción se agitó durante otras 16 horas. Después, la solución se lavó dos veces con 300 ml de agua y una vez con 300 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se cargó sobre sílice. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un sistema disolvente de acetato de etilo/hexano. El compuesto deseado se eluyó con acetato de etilo aproximadamente al 30 %. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 8,2 g de propionato de abiraterona en forma de un sólido de color amarillo, que tenía una pureza del 97,8 % de acuerdo con el análisis por HPLC. Otras propiedades químicas fueron las siguientes: CLEM m/z 406,3 (M+H); RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ_H 1,096 (11H, m), 1,625 (11H, m), 1,846 (3H, m), 2,067 (3H, m), 2,323 (5H, m), 4,627 (1H, m), 5,415 (1H, d, J = 5 Hz), 5,992 (1H, c, J = 5 Hz), 7,215 (1H, ddd, J = 1,5, 8 Hz), 7,677 (1H, dt, J = 2,8 Hz), 8,456 (1H, dd, J = 2,5 Hz), 8,619 (1H, dd, J = 1,2 Hz); punto de fusión (CDB) 101 °C.

EJEMPLO 2B. PREPARACIÓN DE BUTANOATO DE ABIRATERONA

Se preparó butanoato de abiraterona de la siguiente manera:

Se añadieron 7,0 g (20,0 mmol) de abiraterona a un matraz de fondo redondo de 500 ml seguido de 210 ml de cloroformo y 5,58 ml (40,0 mmol, 2,0 equiv.) de trietilamina. El matraz se purgó con nitrógeno y la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, se añadieron 2,28 ml (22,0 mmol, 1,1 equiv.) de cloruro de butanoilo gota a gota, seguido de la adición de 3,07 ml adicionales (22,0 mmol, 1,1 equiv.) de trietilamina. El baño de hielo se retiró y la solución se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se enfrió una vez más a 0 °C y se añadieron lentamente 2,28 ml más de cloruro de butanoilo y 3,07 ml de trietilamina. El baño de hielo se retiró nuevamente y la reacción se agitó durante otras 16 horas. Durante el transcurso de la reacción, el color cambió rápidamente de una mezcla de color blanco a una solución de color amarillo y después lentamente a una solución de color rojo. Después de la confirmación por CCF y CLEM de que la reacción se había completado, después, la solución se lavó dos veces con 150 ml de agua y una vez con 150 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se cargó sobre sílice. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un sistema disolvente de acetato de etilo/hexano. El compuesto deseado se eluyó con acetato de etilo aproximadamente al 25 %. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 5,5 g de butanoato de abiraterona en forma de un sólido de color amarillo. Las propiedades químicas fueron las siguientes: CLEM m/z 420,4 (M+H); RMN de ¹H (CDCl₃, 200MHz): δ_H 0,948 (3H, t, J = 7 Hz), 1,043 (3H, s), 1,090 (3H, s), 1,633 (15H, m), 1,842 (3H, m), 2,065 (3H, m), 2,297 (5H, m), 4,608 (1H, m), 5,413 (1H, d, J = 5 Hz), 5,990 (1H, c, J = 5 Hz), 7,215 (1H, ddd, J = 1,5, 8 Hz), 7,643 (1H, dt, J = 2,8 Hz), 8,455 (1H, dd, J = 2,5 Hz), 8,615 (1H, dd, J = 1,2 Hz); punto de fusión (CDB) 147 °C.

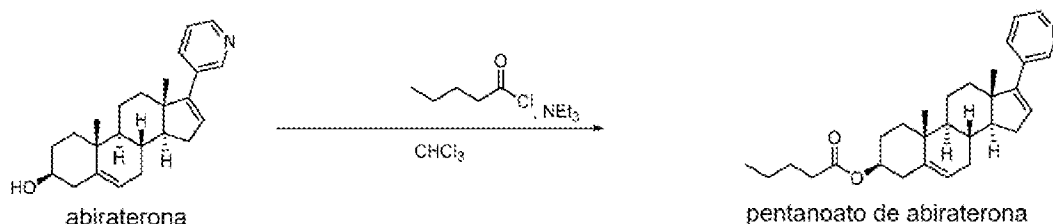
EJEMPLO 2C. PREPARACIÓN DE DECANOATO DE ABIRATERONA

Se preparó decanoato de abiraterona de la siguiente manera:

Se añadieron 10,0 g (28,6 mmol) de abiraterona a un matraz de fondo redondo de 500 ml seguido de 300 ml de cloroformo y 7,97 ml (57,2 mmol, 2,0 equiv.) de trietilamina. El matraz se purgó con nitrógeno y la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos, se añadieron 6,53 ml (31,5 mmol, 1,1 equiv.) de cloruro de decanoilo gota a gota, seguido de la adición de 4,39 ml adicionales (31,5 mmol, 1,1 equiv.) de trietilamina. El baño de hielo se retiró y la solución se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se enfrió una vez más a 0 °C y se añadieron lentamente 6,53 ml más de cloruro de decanoilo y 4,39 ml de trietilamina. El baño de hielo se retiró nuevamente y la reacción se agitó durante otras 16 horas. Durante el transcurso de la reacción, el color cambió rápidamente de una mezcla de color blanco a una solución de color amarillo y después lentamente a una solución de color rojo. Después de la confirmación por CCF y CLEM de que la reacción se había completado, después,

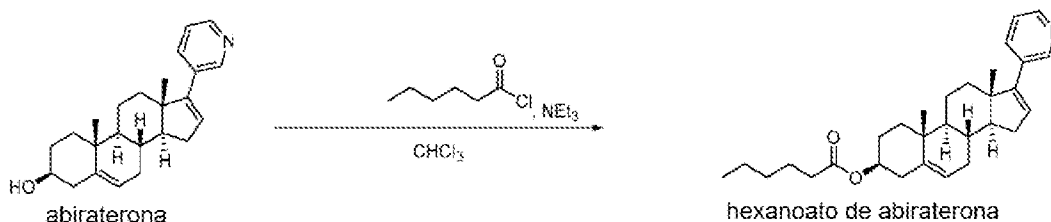
la solución se lavó dos veces con 200 ml de agua y una vez con 200 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se cargó sobre sílice. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un sistema disolvente de acetato de etilo/hexano. El compuesto deseado se eluyó con acetato de etilo aproximadamente al 20 %. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 8,0 g de decanoato de abiraterona en forma de un sólido de color amarillo. Las propiedades químicas fueron las siguientes: CLEM m/z 504,4 (M+H); RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ_{H} 0,877 (3H, t, J = 7 Hz), 1,043 (3H, s), 1,082 (3H, s), 1,268 (16H, m), 1,643 (15H, m), 1,842 (3H, m), 2,065 (3H, m), 2,290 (5H, m), 4,602 (1H, m), 5,404 (1H, d, J = 5 Hz), 5,998 (1H, c, J = 5 Hz), 7,215 (1H, ddd, J = 1,5, 8 Hz), 7,643 (1H, dt, J = 2,8 Hz), 8,455 (1H, dd, J = 2,5 Hz), 8,617 (1H, dd, J = 1,2 Hz); punto de fusión (CDB) 38 °C.

EJEMPLO 2D. PREPARACIÓN DE PENTANOATO DE ABIRATERONA



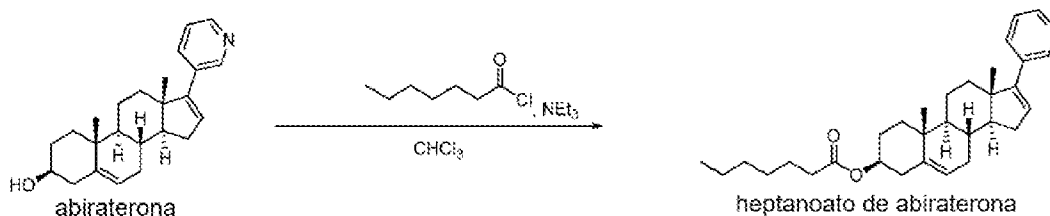
Se preparó pentanoato de abiraterona usando un procedimiento similar al procedimiento para preparar decanoato de abiraterona (Ejemplo 2C), excepto por que se usó cloruro de valeroilo en lugar de cloruro de decanoilo. CLEM m/z 434,3 (M+H); RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ_{H} 0,9-2,2 (32H, m), 4,61 (1H, m), 5,41 (1H, d, J = 5 Hz), 5,99 (1H, c, J = 5 Hz), 7,22 (1H, ddd, J = 1,5, 8 Hz), 7,63 (1H, dt, J = 2,8 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 2,5 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 1,2 Hz).

EJEMPLO 2E. PREPARACIÓN DE HEXANOATO DE ABIRATERONA

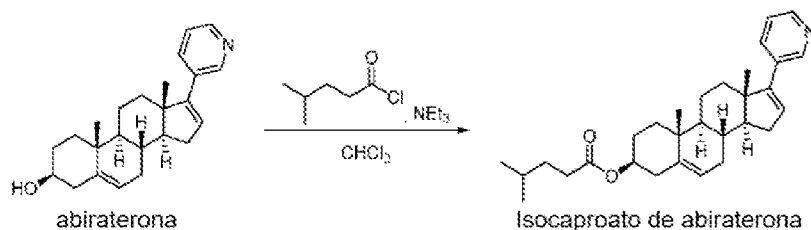


Se preparó hexanoato de abiraterona usando un procedimiento similar al procedimiento para preparar decanoato de abiraterona (Ejemplo 2C), excepto por que se usó cloruro de hexanoilo en lugar de cloruro de decanoilo. CLEM m/z 448,4 (M+H); RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ_{H} 0,9-2,2 (34H, m), 4,60 (1H, m), 5,40 (1H, d, J = 5 Hz), 5,98 (1H, c, J = 5 Hz), 7,21 (1H, ddd, J = 1,5, 8 Hz), 7,62 (1H, dt, J = 2,8 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 2,5 Hz), 8,60 (1H, dd, J = 1,2 Hz).

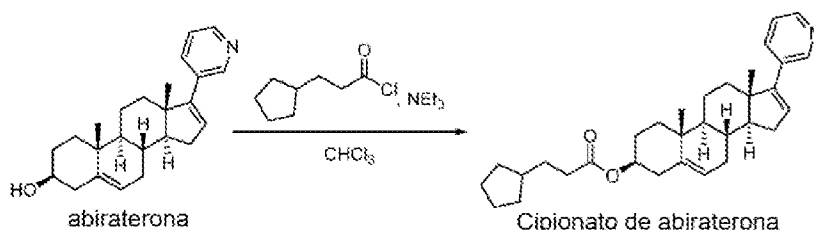
EJEMPLO 2F. PREPARACIÓN DE HEPTANOATO DE ABIRATERONA



Se preparó heptanoato de abiraterona usando un procedimiento similar al procedimiento para preparar decanoato de abiraterona (Ejemplo 2C), excepto por que se usó cloruro de heptanoilo en lugar de cloruro de decanoilo. CLEM m/z 462,4 (M+H); RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ_{H} 0,9-2,2 (36H, m), 4,61 (1H, m), 5,40 (1H, d, J = 5 Hz), 6,00 (1H, c, J = 5 Hz), 7,21 (1H, ddd, J = 1,5, 8 Hz), 7,64 (1H, dt, J = 2,8 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 2,5 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 1,2 Hz).

EJEMPLO 2G. PREPARACIÓN DE ISOCAPROATO DE ABIRATERONA

Se preparó isocaproato de abiraterona usando un procedimiento similar al procedimiento para preparar decanoato de abiraterona (Ejemplo 2C), excepto por que se usó cloruro de 4-metilvalerilo en lugar de cloruro de decanoilo. CLEM m/z 448,4 (M+H); RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ_{H} 0,9-2,2 (34H, m), 4,61 (1H, m), 5,40 (1H, d, J = 5 Hz), 6,00 (1H, c, J = 5 Hz), 7,22 (1H, ddd, J = 1,5, 8 Hz), 7,64 (1H, dt, J = 2,8 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 2,5 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 1,2 Hz).

EJEMPLO 2H. PREPARACIÓN DE CIPIONATO DE ABIRATERONA

Se preparó cipionato de abiraterona usando un procedimiento similar al procedimiento para preparar decanoato de abiraterona (Ejemplo 2C), excepto por que se usó cloruro de 3-ciclopentilpropanoilo en lugar de cloruro de decanoilo. CLEM m/z 474,4 (M+H); RMN de ^1H (CDCl_3 , 200MHz): δ_{H} 0,9-2,3 (36H, m), 4,62 (1H, m), 5,41 (1H, d, J = 5 Hz), 6,00 (1H, c, J = 5 Hz), 7,22 (1H, ddd, J = 1,5, 8 Hz), 7,63 (1H, dt, J = 2,8 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 2,5 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 1,2 Hz).

EJEMPLO 3. PREPARACIÓN DE FORMULACIONES DE PROFÁRMACOS DE ABIRATERONA**EJEMPLO 3A. PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN EN ACEITE DE RICINO DE ACETATO DE ABIRATERONA**

Se preparó una solución en aceite de ricino inyectable (depósito IM) de acetato de abiraterona de la siguiente manera:

Se pesaron 490 mg de acetato de abiraterona y se colocaron en un vial de suero de 10 ml con tapón engarzado. Se colocaron 8 ml de aceite de ricino en un vial de suero de 10 ml separado con un tapón engarzado. Después, los dos viales se envolvieron en papel de aluminio y se esterizaron en un autoclave usando un ciclo de líquido de 30 minutos. Después de la esterilización, los viales se trasladaron a una campana de flujo laminar. Después, se retiraron 7 ml del aceite de ricino estéril y se añadieron al acetato de abiraterona estéril y el vial se volvió a tapar y se cerró por engarce. Después, el acetato de abiraterona se disolvió mediante tratamiento por ultrasonidos, agitación con formación de vórtice y colocando los viales en un rotador. La concentración final de la solución estéril de acetato de abiraterona fue de 70 mg/ml.

EJEMPLO 3B. PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN EN ACEITE DE RICINO AL 90 %, ALCOHOL BENCÍLICO AL 10 % DE ACETATO DE ABIRATERONA

Se preparó una solución en aceite de ricino al 90 %, alcohol bencílico al 10 % inyectable (depósito IM) de acetato de abiraterona de la siguiente manera:

Se pesaron 700 mg de acetato de abiraterona y se colocaron en un vial de suero de 10 ml con tapón engarzado. Se colocaron 8 ml de una mezcla de aceite de ricino al 90 %/alcohol bencílico al 10 % en un vial de suero de 10 ml separado con un tapón engarzado. Después, los dos viales se envolvieron en papel de aluminio y se esterizaron en un autoclave usando un ciclo de líquido de 30 minutos. Después de la esterilización, los viales se trasladaron a una campana de flujo laminar. Después, se retiraron 7 ml de la solución estéril de aceite de ricino al 90 %/alcohol bencílico al 10 % y se añadieron al acetato de abiraterona estéril y el vial se volvió a tapar y se cerró por engarce. Después, el acetato de abiraterona se disolvió mediante tratamiento por ultrasonidos, agitación con formación de vórtice y colocando los viales en un rotador. La concentración final de la solución estéril de acetato de abiraterona fue de 91 mg/ml.

EJEMPLO 3C. PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN EN ACEITE DE RICINO AL 50 %, BENZOATO DE BENCILO AL 50 % DE ACETATO DE ABIRATERONA

- 5 Se preparó una solución en aceite de ricino al 50 %, benzoato de bencilo al 50 % inyectable (depósito IM) de acetato de abiraterona de la siguiente manera:

Se pesaron 980 mg de acetato de abiraterona y se colocaron en un vial de suero de 10 ml con tapón engarzado. Se colocaron 8 ml de una mezcla de aceite de ricino al 50 %/benzoato de bencilo al 50 % en un vial de suero de 10 ml separado con un tapón engarzado. Después, los dos viales se envolvieron en papel de aluminio y se esterizaron en un autoclave usando un ciclo de líquido de 30 minutos. Después de la esterilización, los viales se trasladaron a una campana de flujo laminar. Después, se retiraron 7 ml de la solución de mezcla estéril de aceite de ricino al 50 %/benzoato de bencilo al 50 % y se añadieron al acetato de abiraterona estéril y el vial se volvió a tapar y se cerró por engarce. Después, el acetato de abiraterona se disolvió mediante tratamiento por ultrasonidos, agitación con formación de vórtice y colocando los viales en un rotador. La concentración final de la solución estéril de acetato de abiraterona fue de 124 mg/ml.

EJEMPLO 3D. PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN EN ACEITE DE RICINO AL 90 %, ALCOHOL BENCÍLICO AL 10 % DE PROPIONATO DE ABIRATERONA

- 20 Se preparó una solución en aceite de ricino al 90 %, alcohol bencílico al 10 % inyectable (depósito IM) de propionato de abiraterona de la siguiente manera:

Se pesaron 1,050 mg de propionato de abiraterona y se colocaron en un vial de suero de 10 ml con un tapón engarzado. Se colocaron 8 ml de una mezcla de aceite de ricino al 90 %/alcohol bencílico al 10 % en un vial de suero de 10 ml separado con un tapón engarzado. Después, el vial de vehículo se envolvió en papel de aluminio y se esterilizó en un autoclave usando un ciclo de líquido de 30 minutos. Después de la esterilización, los viales se trasladaron a una campana de flujo laminar. Después, se retiraron 8 ml de la solución estéril de aceite de ricino al 90 %/alcohol bencílico al 10 % y se añadieron al propionato de abiraterona y el vial se volvió a tapar y se cerró por engarce. Después, el propionato de abiraterona se disolvió mediante tratamiento por ultrasonidos, agitación con formación de vórtice y colocando los viales en un rotador. La concentración final de la solución estéril de propionato de abiraterona fue de 197 mg/ml.

EJEMPLO 3E. PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN EN ACEITE DE MAÍZ AL 90 %, ALCOHOL BENCÍLICO AL 10 % DE PROPIONATO DE ABIRATERONA

- 35 Se preparó una solución en aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 % inyectable (depósito IM) de propionato de abiraterona de la siguiente manera:

Se pesaron 1,050 mg de propionato de abiraterona y se colocaron en un vial de suero de 10 ml con un tapón engarzado. Se colocaron 8 ml de una mezcla de aceite de maíz al 90 %/alcohol bencílico al 10 % en un vial de suero de 10 ml separado con un tapón engarzado. Después, el vial de vehículo se envolvió en papel de aluminio y se esterilizó en un autoclave usando un ciclo de líquido de 30 minutos. Después de la esterilización, los viales se trasladaron a una campana de flujo laminar. Después, se retiraron 8 ml de la solución estéril de aceite de maíz al 90 %/alcohol bencílico al 10 % y se añadieron al propionato de abiraterona y el vial se volvió a tapar y se cerró por engarce. Después, el propionato de abiraterona se disolvió mediante tratamiento por ultrasonidos, agitación con formación de vórtice y colocando los viales en un rotador. La concentración final de la solución estéril de propionato de abiraterona fue de 168 mg/ml.

EJEMPLO 3F. PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN EN ACEITE DE RICINO AL 90 %, ALCOHOL BENCÍLICO AL 10 % DE DECANOATO DE ABIRATERONA

- 50 Se preparó una solución en aceite de ricino al 90 %, alcohol bencílico al 10 % inyectable (depósito IM) de decanoato de abiraterona de la siguiente manera:

Se pesaron 1,260 mg de decanoato de abiraterona y se colocaron en un vial de suero de 10 ml con un tapón engarzado. Se colocaron 8 ml de una mezcla de aceite de ricino al 90 %/alcohol bencílico al 10 % en un vial de suero de 10 ml separado con un tapón engarzado. Después, el vial de vehículo se envolvió en papel de aluminio y se esterilizó en un autoclave usando un ciclo de líquido de 30 minutos. Después de la esterilización, los viales se trasladaron a una campana de flujo laminar. Después, se retiraron 8 ml de la solución estéril de aceite de ricino al 90 %/alcohol bencílico al 10 % y se añadieron al decanoato de abiraterona y el vial se volvió a tapar y se cerró por engarce. Después, el decanoato de abiraterona se disolvió mediante tratamiento por ultrasonidos, agitación con formación de vórtice y colocando los viales en un rotador. La concentración final de la solución estéril de decanoato de abiraterona fue de 160 mg/ml.

EJEMPLO 3G. PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN EN ACEITE DE MAÍZ AL 90 %, ALCOHOL BENCÍLICO AL 10 % DE DECANOATO DE ABIRATERONA

Se preparó una solución en aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 % inyectable (depósito IM) de decanoato de abiraterona de la siguiente manera:

5 Se pesaron 1,260 mg de decanoato de abiraterona y se colocaron en un vial de suero de 10 ml con un tapón engarzado. Se colocaron 8 ml de una mezcla de aceite de maíz al 90 %/alcohol bencílico al 10 % en un vial de suero de 10 ml separado con un tapón engarzado. Después, el vial de vehículo se envolvió en papel de aluminio y se esterilizó en un autoclave usando un ciclo de líquido de 30 minutos. Después de la esterilización, los viales se trasladaron a una campana de flujo laminar. Después, se retiraron 8 ml de la solución estéril de aceite de maíz al 10
10 90 %/alcohol bencílico al 10 % y se añadieron al decanoato de abiraterona y el vial se volvió a tapar y se cerró por engarce. Después, el decanoato de abiraterona se disolvió mediante tratamiento por ultrasonidos, agitación con formación de vórtice y colocando los viales en un rotador. La concentración final de la solución estéril de decanoato de abiraterona fue de 170 mg/ml.

EJEMPLO 3H. PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN EN ACEITE DE MAÍZ AL 70 %, ALCOHOL BENCÍLICO AL 10 %, BENZOATO DE BENCILO AL 20 % DE DECANOATO DE ABIRATERONA (~200 MG/ML)

Se preparó una solución en aceite de maíz al 70 %, alcohol bencílico al 10 %, benzoato de bencilo al 20 % inyectable (depósito IM ~200 mg/ml) de decanoato de abiraterona de la siguiente manera:

20 Se pesaron 2.500 mg de decanoato de abiraterona y se colocaron en un vial de suero de 20 ml con un tapón engarzado. Se colocaron 60 ml de una mezcla de aceite de maíz al 70 %/alcohol bencílico al 10 %/benzoato de bencilo al 20 % en un vial de suero de 100 ml separado con un tapón engarzado. Después, el vial de vehículo se envolvió en papel de aluminio y se esterilizó en un autoclave usando un ciclo de líquido de 30 minutos. Después de la esterilización, los viales se trasladaron a una campana de flujo laminar. Después, se retiraron 10 ml de la solución estéril de aceite de maíz al 70 %/alcohol bencílico al 10 %/benzoato de bencilo al 20 % y se añadieron al decanoato de abiraterona y el vial se volvió a tapar y se cerró por engarce. Después, el decanoato de abiraterona se disolvió mediante tratamiento por ultrasonidos, agitación con formación de vórtice y colocando los viales en un rotador. La concentración final de la
25 solución estéril de decanoato de abiraterona fue de 209 mg/ml.

EJEMPLO 3I. PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN EN ACEITE DE MAÍZ AL 70 %, ALCOHOL BENCÍLICO AL 10 %, BENZOATO DE BENCILO AL 20 % DE DECANOATO DE ABIRATERONA (~240 MG/ML)

Se preparó una solución en aceite de maíz al 70 %, alcohol bencílico al 10 %, benzoato de bencilo al 20 % inyectable (depósito IM -240 mg/ml) de decanoato de abiraterona de la siguiente manera:

35 Se pesaron 3.125 mg de decanoato de abiraterona y se colocaron en un vial de suero de 20 ml con un tapón engarzado. Se colocaron 60 ml de una mezcla de aceite de maíz al 70 %/alcohol bencílico al 10 %/benzoato de bencilo al 20 % en un vial de suero de 100 ml separado con un tapón engarzado. Después, el vial de vehículo se envolvió en papel de aluminio y se esterilizó en un autoclave usando un ciclo de líquido de 30 minutos. Después de la esterilización, los viales se trasladaron a una campana de flujo laminar. Después, se retiraron 10 ml de la solución estéril de aceite de maíz al 70 %/alcohol bencílico al 10 %/benzoato de bencilo al 20 % y se añadieron al decanoato de abiraterona y el vial se volvió a tapar y se cerró por engarce. Después, el decanoato de abiraterona se disolvió mediante tratamiento por ultrasonidos, agitación con formación de vórtice y colocando los viales en un rotador. La concentración final de la
40 solución estéril de decanoato de abiraterona fue de 242 mg/ml.

EJEMPLO 3J. PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN EN ACEITE DE MAÍZ AL 90 %, ALCOHOL BENCÍLICO AL 10 % DE ISOCAPROATO DE ABIRATERONA

Se preparó una solución en aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 % inyectable (depósito IM) de isocaproato de abiraterona de la siguiente manera:

50 Se pesaron 1190 mg de isocaproato de abiraterona y se colocaron en un vial de suero de 10 ml con un tapón engarzado. Se colocaron 8 ml de una mezcla de aceite de maíz al 90 %/alcohol bencílico al 10 % en un vial de suero de 10 ml separado con un tapón engarzado. Después, el vial de vehículo se envolvió en papel de aluminio y se esterilizó en un autoclave usando un ciclo de líquido de 30 minutos. Después de la esterilización, los viales se trasladaron a una campana de flujo laminar. Después, se retiraron 6,4 ml de la solución estéril de aceite de maíz al 90 %/alcohol bencílico al 10 % y se añadieron al isocaproato de abiraterona y el vial se volvió a tapar y se cerró por engarce. Después, el isocaproato de abiraterona se disolvió mediante tratamiento por ultrasonidos, agitación con formación de vórtice y colocando los viales en un rotador. La concentración final de la solución estéril de isocaproato de abiraterona fue de 158 mg/ml.

EJEMPLO 4A. ENSAYOS DE SOLUBILIDAD DE PROFÁRMACOS DE ABIRATERONA

Las solubilidades de diversos profármacos de abiraterona se sometieron a ensayo de la siguiente manera. Los

resultados se muestran en la Tabla 2.

Para cada disolvente estudiado, se pesó una cantidad suficiente de profármaco en un vial de vidrio separado y se añadieron 1-2 ml de disolvente. La suspensión resultante se sometió a ultrasonidos y se agitó con formación de vórtice. Si el profármaco se disolvió totalmente, se añadió más profármaco hasta que se observó un exceso de material. Si había un gran exceso de profármaco sin disolver, se podría añadir diluyente adicional. Se registraron la masa y el volumen totales utilizados. Cada vial se tapó herméticamente y se envolvió con papel de aluminio para protegerlo de la luz en caso necesario. Los viales se colocaron en un rotador de laboratorio en una incubadora a 25 °C (o a cualquier otra temperatura que fuera necesaria). Se dejó que las muestras se equilibraran durante un mínimo de 1 día antes de evaluar la solubilidad. Un segundo punto temporal posterior, normalmente aproximadamente 1 semana, también se tomó para confirmar la solubilidad de cada profármaco.

En el punto temporal adecuado, los viales se retiraron de la incubadora. Se transfirió una pequeña cantidad de sobrenadante de cada vial a un tubo de microcentrifuga que contenía un filtro de 0,22 o 0,45 µm. El tubo se centrifugó a 10.000 rpm hasta que todo el líquido pasó a través del filtro hasta el fondo del tubo. Como alternativa, las muestras se filtraron usando un filtro de jeringa de 0,22 o 0,45 µm. El líquido filtrado se sometió a ensayo usando HPLC. Las muestras se diluyeron según fue necesario para que las concentraciones de las muestras estuvieran entre corchetes según los patrones.

Tabla 2: Solubilidades de los profármacos de abiraterona.

Vehículo	Solubilidad del profármaco de abiraterona (mg/ml)				
	<i>Acetato</i>	<i>Propionato</i>	<i>Butanoato</i>	<i>Decanoato</i>	
Aceite de ricino	74	154	36	188	
Aceite de ricino, alcohol bencílico al 10 %	112	188	52	190	
Aceite de ricino, benzoato de bencilo al 10 %	91	-	-	-	
Aceite de ricino, benzoato de bencilo al 50 %	148	-	-	-	
Aceite de sésamo	27	86	17	130	
Aceite de semilla de algodón	27	85	17	152	
Aceite de maíz	56	134	30	183	
Aceite de maíz, alcohol bencílico al 10 %	-	223	-	277	

Tabla 2: Solubilidades de los profármacos de abiraterona (continuación).

Vehículo	Solubilidad del profármaco de abiraterona (mg/ml)				
	<i>Cipionato</i>	<i>Isocaproato</i>	<i>Heptanoato</i>	<i>Hexanoato</i>	<i>Pentanoato</i>
Aceite de ricino	48	120	124	173	89
Aceite de ricino alcohol bencílico al 10 %	108	160	171	188	121
Aceite de maíz	70	103	124	133	81
Aceite de maíz, alcohol bencílico al 10 %	121	183	189	204	146

Las formulaciones parenterales se deben esterilizar antes de la administración. Esto se puede conseguir mediante una diversidad de técnicas que incluyen la esterilización térmica (por ejemplo, calor seco o calor húmedo), esterilización por radiación (por ejemplo, esterilización por rayos gamma), esterilización por filtración (por ejemplo, filtros de membrana de 0,22 micrómetros) o esterilización gaseosa (por ejemplo, formaldehído u gas de óxido de etileno).

EJEMPLO 4B. ENSAYOS DE SOLUBILIDAD, VISCOSIDAD Y FUERZA DE DESLIZAMIENTO DE FORMULACIONES DE DECANOATO DE ABIRATERONA O VEHÍCULOS OLEOSOS

Este ejemplo somete a ensayo las propiedades de diversas formulaciones de decanoato de abiraterona y vehículos oleosos.

En primer lugar, estudios de solubilidad adicionales muestran ventajas de solubilidad de la formulación de decanoato de abiraterona en aceite de maíz al 70 %, alcohol bencílico al 10 %, benzoato de bencilo al 20 %. Véase la Tabla 2A

a continuación. El decanoato de abiraterona utilizado para los estudios de la Tabla 2A se obtuvo del Ejemplo 6A.

Tabla 2A. Estudios de solubilidad del decanoato de abiraterona en diferentes vehículos

Formulación			Solubilidad de saturación en equilibrio (TA, mg/ml)
Aceite de maíz	Alcohol bencílico	Benzoato de bencilo	
100 %	-	-	63
90 %	-	10 %	79
80 %	-	20 %	94
95 %	5 %	-	108
90 %	10 %	-	170
85 %	5 %	10 %	148
70 %	10 %	20 %	240

- 5 Como puede observarse a partir de este estudio, la combinación de alcohol bencílico y benzoato de bencilo puede potenciar significativamente la solubilidad del decanoato de abiraterona en aceite de maíz. Véanse también las FIG. 13A y 13B.

- 10 Experimentos adicionales también muestran que la inclusión de benzoato de bencilo reduce la viscosidad y la fuerza de deslizamiento de los vehículos oleosos. Se espera que dichos vehículos oleosos puedan usarse ventajosamente en la formulación de los profármacos de abiraterona en el presente documento para proporcionar una formulación de profármaco de abiraterona de menor viscosidad y menor Fuerza de deslizamiento cuando se desee.

- 15 El ensayo de Fuerza de deslizamiento se realizó con una máquina de ensayo de tracción y compresión (por ejemplo, una prensa Lloyd o equivalente), Software de ensayo de materiales NEXYGEN Plus o equivalente, Celda de carga 250N. Jeringa Luer-Lok de 5 ml (por ejemplo, Becton, Dickinson and Company/BD, PIN 309646) o calibre 23 equivalente, 3,81 cm (1,5 pulgadas) de largo, de pared fina, aguja de deslizamiento de precisión (por ejemplo, Becton, Dickinson and Company/BD, PIN 305194) o calibre 27 equivalente, 3,81 cm (1,5 pulgadas) de largo, pared normal, aguja de deslizamiento de precisión (por ejemplo, Becton, Dickinson and Company/BD, PIN 301629) o equivalente (1
20 pulgada = 2,54 cm).

La Tabla 2B muestra la viscosidad de diversos vehículos oleosos, sin aditivos o con alcohol bencílico al 10 %, benzoato de bencilo al 20 % o una combinación de alcohol bencílico al 10 % y benzoato de bencilo al 20 %. Véase también la FIG. 13C.

25

Tabla 2B. Viscosidad (Pa*s) de diversos aceites con aditivos

Disolvente	Ninguno	Alcohol bencílico al 10 %	Benzoato de bencilo al 20 %	Benzoato de bencilo al 20 % con alcohol bencílico al 10 %
Aceite de maíz	0,0550	0,0386	0,0371	0,0267
Aceite de sésamo	0,0594	0,0409	0,0395	0,0277
Aceite de cacahuete	0,0671	0,0458	0,0434	0,0302
Aceite de semilla de algodón	0,0591	0,0408	0,0396	0,0280
Miglyol 812	0,0259	0,0193	0,0204	0,0154

- 30 Las Tablas 2C y 2D muestran la fuerza de deslizamiento (N) de diversos vehículos oleosos, sin aditivos o con alcohol bencílico al 10 %, benzoato de bencilo al 20 % o una combinación de alcohol bencílico al 10 % y benzoato de bencilo al 20 %, usando una aguja de calibre 23 o una aguja de calibre 27, respectivamente. Véanse también las FIG. 13D y 13E.

Tabla 2C. Fuerza de deslizamiento (N) de diversos aceites con aditivos, Aguja de calibre 23

Disolvente	Ninguno	Alcohol bencílico al 10 %	Benzoato de bencilo al 20 %	Benzoato de bencilo al 20 % con alcohol bencílico al 10 %
Aceite de maíz	13,4	8,7	8,0	7,5
Aceite de sésamo	12,4	9,7	8,7	6,1
Aceite de cacahuete	14,6	12,9	10,9	6,6
Aceite de semilla de algodón	11,9	10,8	10,1	5,7
Miglyol 812	12,4	6,7	6,5	4,1

Tabla 2D. Fuerza de deslizamiento (N) de diversos aceites con aditivos, Aguja de calibre 27

Disolvente	Ninguno	Alcohol bencílico al 10 %	Benzoato de bencilo al 20 %	Benzoato de bencilo al 20 % con alcohol bencílico al 10 %
Aceite de maíz	91,5	66,4	53,0	48,5
Aceite de sésamo	92,6	68,0	63,2	46,1
Aceite de cacahuete	85,6	74,0	58,2	49,2
Aceite de semilla de algodón	99,3	68,4	63,8	45,0
Miglyol 812	46,8	35,4	37,7	27,2

5 **EJEMPLO 5****FÁRMACOCINÉTICA EN PLASMA SANGUÍNEO DE ABIRATERONA EN RATAS Y PERROS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE FORMULACIONES DE PROFÁRMACOS DE ABIRATERONA**10 **EJEMPLO 5A. ESTUDIOS FC DE ABIRATERONA Y ACETATO DE ABIRATERONA EN RATAS Y PERROS**

En el estudio inicial con ratas se consideraron varias formulaciones. Estas formulaciones consistían en acetato de abiraterona en forma de una solución en aceite de ricino o en forma de una suspensión en tampón de fosfato de sodio, suspensión de Tween al 0,1 % y abiraterona en aceite de ricino o en forma de una mezcla acuosa de tampón de fosfato de sodio, Tween al 0,1 %. La fabricación de estas formulaciones IM de acción prolongada sigue el proceso general de colocar el fármaco en un vial y la solución solubilizante en un segundo vial y esterilizar cada uno de los viales. Una vez esterilizados los componentes, se mezclan en condiciones estériles para producir el producto final. La esterilización se realiza por separado porque es posible que el fármaco se degrade durante el proceso de esterilización cuando está en solución. Adicionalmente, este proceso de esterilización se seleccionó en lugar de la esterilización por filtración debido a la viscosidad de los aceites o a la naturaleza de suspensión de dos de las formulaciones.

Se realizó un estudio adicional usando perros como modelo animal en lugar de ratas. Se tomaron cuatro formulaciones en este estudio e incluyeron una solución de acetato de abiraterona en un sistema acuoso (administrado IV) y soluciones de acetato de abiraterona en aceite de ricino, al 90 % y alcohol bencílico al 10 %, o acetato de abiraterona en aceite de ricino al 50 % y benzoato de bencilo al 50 %.

Las formulaciones anteriores se administraron a ratas o perros en forma de una inyección IV o en forma de inyecciones IM en la pata o patas traseras de cada animal. Se extrajeron muestras de plasma durante todo el estudio y se analizaron tanto en busca de profármaco como de abiraterona. Los resultados del estudio con ratas se proporcionan en la **Tabla 3** y la **FIG. 1**.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios del grupo para abiraterona después de la inyección IM de diversas formulaciones de abiraterona o acetato de abiraterona en ratas.

Grupo	Animal	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{último} (ng*h/ml)
1	N	5	5	5
	Media	39,2	21,6	934
	DE	35,3	26,1	332
	% de CV	90,2	121	35,5

(continuación)

Grupo	Animal	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{último} (ng*h/ml)
2	N	5	5	5
	Media	8,00	3,84	329
	DE	0,00	2,40	71,6
	% de CV	0,00	62,6	21,8
3	N	5	5	4
	Media	2,60	13,3	163
	DE	1,34	16,0	174
	% de CV	51,6	120	107
4	N	3	3	0
	Media	1,67	1,43	
	DE	0,577	0,261	
<i>Grupo 1:</i> solución de acetato de abiraterona en aceite de ricino (70 mg/ml); <i>Grupo 2:</i> suspensión de acetato de abiraterona, tampón de fosfato de sodio, Tween al 0,1 % (70 mg/ml); <i>Grupo 3:</i> suspensión de abiraterona en aceite de ricino (62,5 mg/ml); <i>Grupo 4:</i> suspensión de abiraterona, tampón de fosfato de sodio, Tween al 0,1 % (62,5 mg/ml)				

Los datos del estudio en ratas indican que las formulaciones que contenían acetato de abiraterona tuvieron un desempeño significativamente mejor que las formulaciones que contenían abiraterona. Adicionalmente, la formulación del Grupo 1, que contenía acetato de abiraterona en solución, tuvo un mejor desempeño que la formulación del Grupo 2, que contenía acetato de abiraterona en suspensión frente a solución.

La **FIG. 1** representa los perfiles de concentraciones plasmáticas medias frente al tiempo de abiraterona en ratas después de la inyección IM de la formulación de acetato de abiraterona en el músculo del muslo de cinco ratas macho a una dosis de 35 mg/kg. Se recogieron muestras de sangre para la evaluación de la exposición sistémica después de la administración IM de depósito de acetato de abiraterona 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72 y 168 horas después de la administración y se analizaron para detectar abiraterona y acetato de abiraterona. En este estudio, la formulación de solución en aceite de ricino de acetato de abiraterona se comparó con la formulación en suspensión acuosa de acetato de abiraterona y las suspensiones acuosas y en aceite de ricino de abiraterona.

Inicialmente, los inventores intentaron administrar abiraterona por vía intramuscular a ratas en forma de una suspensión que consistía en aceites vegetales y agua. Sorprendentemente, se alcanzaron niveles muy bajos en plasma sanguíneo con la propia abiraterona (véase la **FIG. 1**). Asimismo, sorprendentemente, el uso de acetato de abiraterona en suspensión acuosa dio como resultado niveles bajos en plasma sanguíneo (véase la **FIG. 1**). Por el contrario, una solución en aceite vegetal de acetato de abiraterona proporcionó no sólo los niveles más altos en plasma sanguíneo sino también las concentraciones de abiraterona en plasma sanguíneo más prolongadas en ratas cuando se inyectó por vía intramuscular (véase la **FIG. 1**).

La formulación de solución de depósito IM en aceite de ricino de acetato de abiraterona mostró concentraciones plasmáticas superiores de abiraterona en comparación con las suspensiones acuosas y de aceite de ricino de abiraterona y acetato de abiraterona durante el período de 168 horas.

Los resultados del estudio con perros se proporcionan en la **Tabla 4** y la **FIG. 2**.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios del grupo para abiraterona después de la inyección IV e IM de acetato de abiraterona en perros.

Grupo	Dosis (mg/kg)	Animal	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	C _{max} /Dosis	AUC _{último} (h·ng/ml)	AUC _{último} /Dosis	AUC _{INF} (h·ng/ml)	AUC _{INF} /Dosis	t _{1/2} (h)	% de F
1	10	N	9	9	9	9	9	9	9	9	
		Media	0,0830	8560	856	5920	592	5990	599	4,64	
		DE	0,00	2170	217	1590	159	1630	163	1,33	
		% de CV	0,00	25,4	25,4	26,9	26,9	27,3	27,3	28,6	
2	19	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Media	56,0	60,6	2,89	8910	469	8990	473	78,4	86,2
		DE	13,9	14,4	0,684	1830	96,3	1790	94,2	10,2	9,58
		% de CV	24,7	23,7	23,7	20,5	20,5	19,9	19,92	13,1	11,1
3	27	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Media	56,0	97,7	3,26	14900	551	15000	555	87,3	85,7
		DE	13,9	39,2	1,45	3940	146	3940	146	3,73	2,11
		% de CV	24,7	40,1	40,1	26,5	26,5	26,3	26,3	4,27	2,46
4	38	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Media	21,3	153	4,04	12400	327	12500	329	66,0	61,7
		DE	23,1	33,5	0,882	3350	88,2	3370	88,6	13,4	28,8
		% de CV	108	21,8	21,8	26,9	26,9	27,0	27,0	20,2	46,7

Grupo 1: Administración IV de solución de acetato de abiraterona (HP-beta-ciclodextrina acuosa al 33 %) dosificada a 10 mg/kg; Grupo 2: Administración IM de solución de acetato de abiraterona en aceite de ricino (66 mg/ml) dosificada a 21 mg/kg; Grupo 3: Administración IM de solución de acetato de abiraterona en aceite de ricino con alcohol bencílico al 10 % (91 mg/ml) dosificado a 30 mg/kg;
 Grupo 4: Administración IM de solución de acetato de abiraterona en aceite de ricino con benzoato de bencilo al 50 % (124 mg/ml) dosificado a 42 mg/kg.

Los datos del estudio con perros indican que el acetato de abiraterona administrado como una solución en aceite de ricino (con o sin alcohol bencílico) produjo niveles sanguíneos medibles hasta 504 horas. Adicionalmente, aunque la formulación con benzoato de bencilo produjo niveles medibles de acetato de abiraterona, se descubrió que la formulación irritaba a los perros en el sitio de inyección; uno o dos perros lamieron y mordieron el sitio de inyección y desarrollaron una herida abierta. Esto provocó una disminución significativa en la fracción de profármaco absorbida de estos animales y una disminución significativa en la fracción promedio absorbida (61,7 %) en este grupo de dosis. Se descubrió que la biodisponibilidad absoluta de estas formulaciones variaba entre el 61,7 y el 86,2 %.

La FIG. 2 representa los perfiles de concentraciones plasmáticas medias frente al tiempo de abiraterona en perros después de la inyección IM de diversas formulaciones de acetato de abiraterona en el músculo del muslo de perros machos (tres perros para cada formulación) a dosis de 19, 27 y 38 mg/kg. Se recogieron muestras de sangre para la evaluación de la exposición sistémica después de la administración IM de depósito de acetato de abiraterona 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 8, 24, 48, 60, 120, 168, 336 y 504 horas después de la administración y se analizaron para detectar abiraterona y acetato de abiraterona.

Las formulaciones de solución de depósito IM de acetato de abiraterona en aceite de ricino, aceite de ricino/alcohol bencílico y aceite de ricino/benzoato de bencilo mostraron concentraciones plasmáticas prolongadas de abiraterona durante el período de 504 horas.

En este estudio se incluyó una administración IV de acetato de abiraterona (dosis de 10 mg/kg) para medir la biodisponibilidad de las formulaciones de depósito IM. Se determinó que las biodisponibilidades fueron del 86,2 %; el 85,7 % y el 61,7 %.

Se usaron modelos informáticos para predecir el perfil farmacocinético humano de los profármacos de abiraterona administrados IM a seres humanos basándose en los datos obtenidos de los estudios IM en ratas y perros. El modelo previó que una dosis IM de 600 mg a 2.000 mg de acetato de abiraterona administrada a sujetos humanos cada dos a cuatro semanas produciría el perfil farmacocinético plasmático deseado en sujetos humanos (es decir, una biodisponibilidad superior al 80 %, un valor de C_{min} de abiraterona superior a 1,0 ng/ml a 8,4 ng/ml, por ejemplo, superior a 1 ng/ml, superior a 2 ng/ml, superior a 4 ng/ml o superior a 8,4 ng/ml, y un valor de C_{max} de abiraterona de aproximadamente 10 ng/ml a 400 ng/ml durante al menos dos semanas). La dosis IM de 600 mg prevista de acetato de abiraterona administrada cada dos semanas debe compararse con la dosis oral actual de 1.000 mg/día de Zytiga® (que serían 14.000 mg durante un período de dosificación de dos semanas). La mayor biodisponibilidad del suministro IM junto con la eliminación del efecto de los alimentos conducirá a una menor variabilidad del paciente que, junto con niveles mínimos plasmáticos más altos y menos frecuentes, debería conducir a una mejor eficacia (C_{min} de ref >8,4 ng/ml asociado a una mejor respuesta al antígeno prostático específico y una mejor supervivencia sin progresión en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración) (Carton *et al.*, *Eur. J. Can.* 72: 54, 2017).

EJEMPLO 5B. ESTUDIOS FC DE PROPIONATO DE ABIRATERONA Y DECANOATO DE ABIRATERONA EN PERROS

Este es un estudio de biodisponibilidad de dosis única de varios profármacos de abiraterona (propionato y decanoato) administrados como inyecciones intramusculares (IM) e inyecciones intravenosas a perros Beagle.

Las formulaciones y dosis utilizadas para este estudio son las siguientes:

- 1) Intramuscular (IM); Solución 197 mg/ml de propionato de abiraterona en alcohol bencílico al 10 %/aceite de ricino al 90 %, dosificado a 41 mg/kg;
- 2) Intramuscular (IM); Solución 168 mg/ml de propionato de abiraterona en alcohol bencílico al 10 %/aceite de maíz al 90 %, dosificado a 41 mg/kg;
- 3) Intramuscular (IM); Solución 160 mg/ml de decanoato de abiraterona en alcohol bencílico al 10 %/aceite de ricino al 90 %; dosificado a 50 mg/kg;
- 4) Intramuscular (IM); Solución 170 mg/ml de decanoato de abiraterona en alcohol bencílico al 10 %/aceite de maíz al 90 %; dosificado a 50 mg/kg;
- 5) Intravenosa (IV); Solución 0,57 mg/ml de propionato de abiraterona en HP-b-CD al 40 %/fosfato de Na 25 mM (pH 7,4) dosificado a 1 mg/kg; y
- 6) Intravenosa (IV); Solución 0,37 mg/ml de decanoato de abiraterona en HP-b-CD al 40 %/fosfato de Na 25 mM (pH 7,4) dosificado a 1,2 mg/kg.

La **Tabla 5** a continuación se resume el diseño del estudio:

Tabla 5. Diseño de estudio experimental

Grupo	Artículo de ensayo	Vía	Nivel de dosis (mg/kg)*	Conc. de dosis (mg/ml)	N.º de animales
1	Propionato de abiraterona en HP-beta-ciclodextrina al 40 %	IV	1	0,57	6

(continuación)

Grupo	Artículo de ensayo	Vía	Nivel de dosis (mg/kg)*	Conc. de dosis (mg/ml)	N.º de animales
2	Decanoato de abiraterona en HP-beta-ciclodextrina al 40 %	IV	1,2	0,37	6
3	Propionato de abiraterona en aceite de ricino al 90 %/alcohol bencílico al 10 %	IM	41	197	3
4	Propionato de abiraterona en aceite de maíz al 90 %/alcohol bencílico al 10 %	IM	41	168	3
5	Decanoato de abiraterona en aceite de ricino al 90 %/alcohol bencílico al 10 %	IM	50	160	3
6	Decanoato de abiraterona en aceite de maíz al 90 %/alcohol bencílico al 10 %	IM	50	170	3
*la dosis es la concentración de profármaco. La dosis activa equivalente de abiraterona fue de 0,82 mg/kg para la administración IV y de 35 mg/kg para la administración IM					

Todos los animales recibieron la dosis mediante administración IV. Después de un período de reposo farmacológico de 72 horas, todos los perros recibieron la dosis por vía IM. Las dosis se basaron en un peso corporal supuesto de 10 kg. Después de la administración IV, se recogió sangre a las 0,083, 0,1667, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración de la dosis. Después de la administración IM, se recogió sangre a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 8 y 12 horas y 1, 2, 3, 5, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56 (solo decanoato) y 63 (solo decanoato) días después de la administración de la dosis (el momento de recolección se aproxima al momento de la administración de la dosis). La sangre se procesó hasta obtener plasma y las muestras de plasma resultantes se analizaron para detectar el profármaco y la abiraterona.

Después de la administración intravenosa de propionato de abiraterona, los animales sólo tenían 1 o 2 concentraciones plasmáticas cuantificables, por ende, no se pudieron evaluar parámetros farmacocinéticos fiables.

Se realizaron análisis farmacocinéticos de los datos de concentración plasmática frente al tiempo usando la función de análisis no compartimental Phoenix WinNonlin (v 8.1) (regla trapezoidal lineal para cálculos del AUC). Para los cálculos se usaron valores de dosis nominales y tiempos de muestreo. A los efectos de los cálculos FC, cualquier concentración publicada como "BLQ" se fijó a cero.

Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ correspondiente se determinaron mediante evaluación directa de los datos de concentración frente al tiempo. Todos los cálculos de AUC se realizaron usando la regla trapezoidal lineal.

Según lo permitan los datos, se calculó la constante de velocidad de eliminación terminal (λ_z). El valor de λ_z se determinó mediante la pendiente de la línea de regresión de las concentraciones transformadas logarítmicamente naturales frente al tiempo con las siguientes restricciones:

- Los puntos de datos deben distribuirse aleatoriamente alrededor de una única línea recta;
- Deben usarse al menos tres puntos de datos después de la $C_{m\acute{a}x}$ en la regresión;
- El coeficiente de correlación (R^2) de regresión debe ser $>0,80$;

Para optimizar la fiabilidad de la fase terminal identificada (λ_z), cuando fue posible, los puntos de datos utilizados para definir λ_z se seleccionaron manualmente. Los perfiles de λ_z que no cumplieron con las directrices indicadas anteriormente excluyeron los parámetros AUC_{INF} , $t_{1/2}$, CL/F y V_z/F para ese perfil animal con un asterisco y excluyeron los resultados de las estadísticas descriptivas resumidas.

El valor de AUC_{INF} se calculó como: $AUC_{\acute{u}ltimo} + (C_{\acute{u}ltimo} / \lambda_z)$. CL/F se calculó como: La dosis por intervalo de dosificación / (AUC_{INF}) y V_z/F se calculó como: Dosis por intervalo de dosificación / ($AUC_{INF} * \lambda_z$). La $t_{1/2}$ terminal se calculó como: $\ln(2) / \lambda_z$. Si el intervalo de λ_z no era al menos 2 veces superior a la semivida calculada, el valor de la semivida se marcó como poco fiable con un asterisco y se excluyó de las estadísticas descriptivas.

Los datos de concentración plasmática media frente al tiempo se presentan con desviación estándar (DE) y porcentaje de coeficiente de variación (% de CV) y se publican con tres cifras significativas. Los valores de los parámetros FC se presentan con media, DE y % de CV. Los valores de $T_{m\acute{a}x}$ individuales se publicaron con dos cifras significativas, mientras que todos los demás valores y estadísticas descriptivos se publican con tres cifras significativas.

Los parámetros FC medios individuales y grupales para los profármacos y la abiraterona, después de la administración IV, se presentan en la Tabla 6 y la Tabla 7. Los parámetros FC medios individuales y grupales para los profármacos y la abiraterona, después de la administración IM, se presentan en la Tabla 8 y la Tabla 9. Se representan perfiles de concentración plasmática media del grupo frente al tiempo, después de la administración a perros, en la Figura 5 a la Figura 10.

Resultados de la administración IV: Después de la administración intravenosa de decanoato de abiraterona (profármaco), se calculó un valor medio de CL de 8,88 ml/min/kg para el profármaco, lo que se consideró un aclaramiento bajo. Usando un valor de dosis de 0,84 mg/kg (suponiendo una conversión del 100 % del profármaco en abiraterona), el valor medio de CL/F fue de 97,8 ml/min/kg para la abiraterona. El valor medio de Vz fue de 0,659 l/kg para el profármaco y el valor medio de Vz/F de 13,0 l/kg para la abiraterona. El valor medio de $t_{1/2}$ para el profármaco y la abiraterona fue de 0,86 horas y 1,5 horas, respectivamente.

La exposición al propionato de abiraterona sólo se observó en los primeros 2 puntos temporales después de la administración de la dosis, por ende, no se pudieron calcular parámetros FC fiables. Después de la administración IV de propionato de abiraterona (profármaco), el valor de CL/F medio para la abiraterona fue de 114 ml/min/kg, con un valor de Vz/F medio de 20,8 l/kg. El valor medio de $t_{1/2}$ para la abiraterona fue de 2,1 horas.

Aunque el valor de $C_{\max}$ de abiraterona fue casi 4 veces superior después de la administración IV de propionato de abiraterona, los valores de AUC fueron comparables (dentro del doble), lo que sugiere diferencias marginales entre los profármacos.

Resultados de la administración IM: Después de la administración IM de las dos formulaciones de decanoato, el valor medio de $T_{\max}$ de abiraterona fue de 5,0 días para cualquiera de las dos formulaciones y los valores medios de $T_{\max}$ de decanoato variaron entre 0,11 y 0,26 días entre las formulaciones. Las exposiciones medias a profármacos y abiraterona (como lo demuestran los valores de $C_{\max}$ y AUC) estuvieron dentro del doble entre las 2 formulaciones. La fase de eliminación terminal del profármaco no consiguió una pendiente negativa estable más allá de los puntos temporales del Día 7, por ende, no se pudieron evaluar parámetros de disposición adicionales. Para la abiraterona, el valor de $t_{1/2}$ media ($t_{1/2}$ terminal) fue de 23 y 24 días después de la administración en los 2 vehículos. Las estimaciones de la biodisponibilidad absoluta para la abiraterona se calculan usando los valores medios de AUC_{INF} después de la administración IV (145 h*ng/ml) y la administración IM (corregida por dosis y unidades de tiempo = 104 h*ng/ml para el Grupo 5 y 134 h*ng/ml para el Grupo 6). La biodisponibilidad fue de 72 y 92 % para los Grupos 5 y 6, respectivamente.

Después de la administración IM de las dos formulaciones de propionato, los valores medios de $T_{\max}$ de abiraterona variaron entre 0,56 o 0,61 días y los valores medios de $T_{\max}$ de propionato variaron entre 0,11 y 0,26 días (2,3 y 6,2 horas) entre las formulaciones. Las exposiciones medias a profármacos y abiraterona (como lo demuestran los valores de $C_{\max}$ y AUC) estuvieron dentro del doble entre las 2 formulaciones. Excluyendo el punto temporal del Día 7 (sin valores más allá del Día 7), los valores medios de $t_{1/2}$ para el profármaco estuvieron entre 0,98 y 1,7 días después de la administración de los 2 vehículos diferentes. Para la abiraterona, el valor medio de $t_{1/2}$ fue de 1,8 y 4,5 días después de la administración en los 2 vehículos. Las estimaciones de la biodisponibilidad absoluta para la abiraterona se calculan usando los valores medios de AUC_{INF} después de la administración IV (127 h*ng/ml) y la administración IM (corregida por dosis y unidades de tiempo = 105 h*ng/ml para el Grupo 3 y 94,1 h*ng/ml para el Grupo 4). La biodisponibilidad fue de 83 y 74 % para los Grupos 3 y 4, respectivamente.

Las Tablas 6-9 y las Figuras 5-10 proporcionan un resumen de los estudios FC de este ejemplo.

También se usaron modelos informáticos para predecir el perfil farmacocinético humano del decanoato de abiraterona administrado IM a seres humanos basándose en los datos obtenidos de los estudios en ratas y perros. Los modelos y simulaciones farmacocinéticas (FC) se realizaron usando una versión totalmente validada (8.1) de WinNonlin Phoenix. Se ajustaron modelos FC (exponenciales) lineales a los perfiles de concentración plasmática-tiempo de abiraterona después de la administración IV de abiraterona (formulaciones de acetato o decanoato) a ratas y perros. Los parámetros FC derivados de aclaramiento (CL) y volumen de distribución (Vee) se previeron en el hombre mediante aumento a escala alométrico. La velocidad (K_{01}) y el grado (F) de biodisponibilidad de abiraterona después de la administración IM a perros se estimaron mediante desconvolución; se supuso que los valores de K_{01} y F eran equivalentes en el hombre. Los parámetros FC previstos (CL, Vee, K_{01} y F) se usaron para simular perfiles de concentración plasmática-tiempo en el hombre después de la administración IM con varias pautas posológicas de dosis prescritos (suponiendo una cinética lineal de abiraterona). El modelo predijo que una dosis IM de tan solo 120 mg de decanoato de abiraterona cada dos semanas puede conseguir una concentración plasmática de abiraterona terapéuticamente eficaz en seres humanos con un valor de $C_{\min}$ de abiraterona en estado estacionario superior a aproximadamente 8 ng/ml, con un valor de $C_{\max}$ de abiraterona en estado estacionario de aproximadamente 14 ng/ml. El modelo también predijo que una dosis IM de decanoato de abiraterona es adecuada para una pauta posológica una vez por mes o una vez cada más de un mes en seres humanos, que puede proporcionar una concentración plasmática de abiraterona terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, una dosis IM de aproximadamente 350 mg de decanoato de abiraterona una vez cada 4 semanas es suficiente para proporcionar un valor de $C_{\min}$ de abiraterona en estado estacionario superior a aproximadamente 8 ng/ml. El valor de $C_{\max}$ de abiraterona en estado estacionario generalmente es proporcional a la dosis. Véase también la FIG. 11A, la FIG. 11B, la FIG. 11C y la FIG. 11D. A la luz de la presente divulgación, en algunos casos, la pauta posológica también puede incluir un período de dosificación inicial con una frecuencia de dosificación más alta o con un medicamento de abiraterona diferente para conseguir determinada exposición a la abiraterona en un sujeto tratado, al que después le sigue una pauta posológica una vez por mes (o cada más de un mes) como se describe en el presente documento. Por ejemplo, en algunos casos, la

pauta posológica puede incluir una dosis IM inicial de decanoato de abiraterona una vez cada dos semanas, por ejemplo, durante aproximadamente 2-3 dosis, a lo que después le sigue una administración mensual de decanoato de abiraterona. Los modelos informáticos predijeron que dicha pauta posológica puede conseguir un valor de $C_{\min}$ de abiraterona en estado estacionario superior a aproximadamente 8 ng/ml durante el período de tratamiento.

Tabla 6. Parámetros FC plasmáticos medios de abiraterona o decanoato de abiraterona de grupo después de la administración IV de decanoato de abiraterona 1,2 mg/kg en perros (N = 6)

Dosis de analito (mg/kg)		T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₈ (h*ng/ml)	AUC _{último} (h*ng/ml)	AUC _{INF} (h*ng/ml)	Vz o Vz/F (l/kg)	CL o CL/F (ml/min/kg)	t _{1/2} (h)
Abiraterona 0,83	Media	0,833	57,2	135	143	145	13,0	97,8	1,54
	DE	0,129	5,78	21,7	28,0	26,9	2,86	17,6	0,202
	% de CV	15,5	10,1	16,0	19,6	18,5	22,0	18,0	13,1
Decanoato de abiraterona 1,2	Media	0,0833	1890	2250	2260	2260	0,659	8,88	0,858
	DE	0,00	220	143	141	142	0,0329	0,577	0,0202
	% de CV	0,00	11,6	6,35	6,26	6,27	5,00	6,50	2,36

Tabla 7. Parámetros FC plasmáticos medios de abiraterona o propionato de abiraterona de grupo después de la administración IV de propionato de abiraterona 1 mg/kg en perros (N = 6)

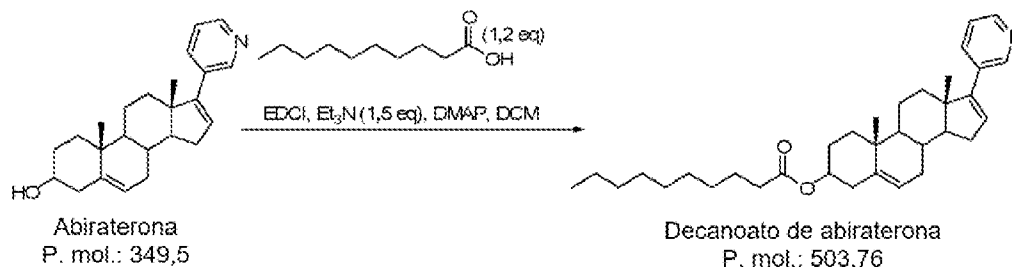
Dosis de analito (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₈ (h*ng/ml)	AUC _{último} (h*ng/ml)	AUC _{INF} (h*ng/ml)	Vz/F (l/kg)	CL/F (ml/min/kg)	t _{1/2} (día)
Abiraterona 0,86	Media	222	112	126	127	20,8	114	2,11
	DE	30,8	11,9	14,1	14,2	2,53	12,9	0,142
	% de CV	13,9	10,7	11,2	11,2	12,2	11,3	6,76
Propionato de abiraterona 1,0	Media	27,1						
	DE	5,47						
	% de CV	20,2						

Tabla 8. Parámetros FC plasmáticos medios de abiraterona o decanoato de abiraterona de animales individuales y de grupo después de la administración IM de decanoato de abiraterona 41 mg/kg en perros

Analito	Grupo	T _{máx} (d)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₈ (d*ng/ml)	AUC _{último} (d*ng/ml)	AUC _{INF} (d*ng/ml)	Vz/F (l/kg)	CL/F (ml/min/kg)	t _{1/2} (d)
Abiraterona	5	3	3	3	3	2	2	2	2
	Media	5,0	5,66	99,2	141	178	6560	138	23
	DE	0,0	1,25	13,3	19,8	21,9	1170	17,0	1,3
	% de CV	0,00	22,1	13,4	14,1	12,3	17,8	12,3	5,53
Abiraterona	6	3	3	3	3	2	2	2	2
	Media	5,0	8,99	135	184	229	5330	107	24
	DE	0,0	0,760	14,1	4,28	28,0	300	13,0	4,3
	% de CV	0,00	8,45	10,5	2,33	12,2	5,62	12,2	17,8
Decanoato de abiraterona	5	3	3	3	3	0	0	0	0
	Media	0,26	4,15	16,6	30,0				
	DE	0,21	0,673	1,72	8,07				
	% de CV	81,2	16,2	10,3	26,9				
Decanoato de abiraterona	6	3	3	3	3	0	0	0	0
	Media	0,11	6,61	21,9	35,9				
	DE	0,024	2,70	6,12	1,40				
	% de CV	21,8	40,9	27,9	3,89				

Tabla 9. Parámetros FC plasmáticos medios de abiraterona o propionato de abiraterona de animales individuales y de grupo después de la administración IM de propionato de abiraterona 50 mg/kg en perros (N = 3)

Analito	Grupo	T _{max} (d)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₈ (d*ng/ml)	AUC _{último} (d*ng/ml)	AUC _{INF} (d*ng/ml)	Vz/F (l/kg)	CL/F (ml/min/kg)	t _{1/2} (d)
Abiraterona	3	Media	22,8	215	217	219	1050	112	4,53
		DE	1,55	19,1	19,9	19,6	219	10,5	0,949
		% de CV	75,5	6,79	8,88	8,92	20,9	9,38	21,0
Abiraterona	4	Media	74,9	198	190	196	467	124	1,81
		DE	29,0	12,0	14,5	11,7	36,8	7,45	0,135
		% de CV	56,8	38,7	6,05	5,98	7,88	6,00	7,44
Propionato de abiraterona	3	Media	7,15	15,7	13,0	14,9	6870	1980	1,71
		DE	1,02	3,08	2,82	3,29	1570	481	0,502
		% de CV	43,7	14,3	19,6	22,1	22,9	24,3	29,3
Propionato de abiraterona	4	Media	31,6	28,6	28,0	29,0	2110	1000	0,983
		DE	18,4	5,67	5,97	5,29	937	181	0,264
		% de CV	91,6	58,3	19,8	18,2	44,4	18,0	26,9

EJEMPLO 6A. PREPARACIÓN A GRAN ESCALA DE DECANOATO DE ABIRATERONA A PARTIR DE ÁCIDO DECANOICO

A una suspensión de Abiraterona (381,9 g, 1,09 mol) en diclorometano (3500 ml) se le añadió trietilamina (165 g, 1,64 mol) y una cantidad catalítica de DMAP (13,35 g, 0,109 mol). A la suspensión se le añadió ácido decanoico (225 g, 1,31 mol) en forma de una solución en diclorometano (500 ml), seguido de EDCI (293 g, 1,53 mol) y después la reacción se agitó durante 19 h a 20-25 °C.

Después se añadió NaH_2PO_4 ac al 10 % en peso (4000 ml) y la reacción se agitó durante 20 min. La capa orgánica se separó y se extrajo con NaH_2PO_4 ac al 10 % en peso (2000 ml) y salmuera (2000 ml). La capa orgánica se intercambió de disolvente con acetonitrilo (4750 ml) y se concentró hasta 3100 g manteniendo la temperatura del baño <40 °C. La suspensión se diluyó con acetonitrilo (900 g). Los sólidos se aislaron mediante filtración para obtener 510 g de decanoato de abiraterona en bruto.

Se disolvieron 510 g del decanoato de abiraterona en bruto en acetona (4000 ml) a 40 °C. La solución se filtró a través de un papel de filtro. El filtrado se transfirió a un matraz de 12 litros y 3 bocas, se diluyó a 5100 g y se recalentó a 40 °C para formar una solución. La solución se enfrió lentamente a 20 °C para formar una suspensión. Esto se diluyó con agua (1020 ml) y se agitó a TA durante la noche. El sólido se filtró y el matraz se aclaró con el filtrado y se transfirió a un embudo de filtración. La torta húmeda se transfirió a una bandeja de secado y se secó a 40-45 °C en una estufa de vacío durante la noche para obtener 457,1 g (rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} 8,62 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,31 (dd, 1H, J = 4,9, 1,6 Hz), 7,64 (dt, 1H, J = 7,9, 1,9 Hz), 7,21 (ddd, 1H, J = 8,0, 4,9, 0,8 Hz), 6,01-5,97 (m, 1H), 5,44-5,40 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 2,39-2,23 (m, 3H), 2,27 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,12-2,00 (m, 3H), 1,91-1,54 (m, 10H), 1,49 (dt, 1H, J = 11,9, 5,1 Hz), 1,35-1,23 (m, 12H), 1,20-1,07 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,88 (t, 3H, J = 6,8 Hz). Análisis elemental, teórico (corregido para un nivel de humedad del 0,055 %): C, 81,0 %, H, 9,8 %, N, 2,8%; encontrado: C, 81,1 %, H, 10,2 %, N, 2,8%.

Se determinó que el decanoato de abiraterona obtenido en este ejemplo tenía una pureza del 99,7 % en peso usando un método de HPLC. Para el análisis por HPLC, se prepararon muestras de decanoato de abiraterona en metanol a una concentración de 0,05 mg/ml (para análisis de ensayo) o 5 mg/ml (para análisis de impurezas). Las condiciones de HPLC son las siguientes: Columna de HPLC: Halo C8 (2,7 μm , 100 x 3,0 mm); volumen de inyección: 5 μl ; Temperatura de la columna: 40 °C; Temperatura de la muestra: ambiente; Detección: 210 nm; Fase móvil: Acetato de amonio 25 mM, pH 8,0 (MPA) y acetonitrilo/tetrahidrofurano (MPB) 95/5; Caudal: 0,6 ml/min; Gradiente: comenzando con MPA/MPB 65/35, en 35 minutos, llegando al 100 % de MPB, mantener al 100 % de MPB hasta 40 minutos, a 40,10 minutos, de nuevo a MPA/MPB de 65/35 y mantener a MPA/MPB de 65/35 hasta finalizar a los 45 minutos.

El sólido de color blanco obtenido en este ejemplo también se caracterizó mediante Difracción de Rayos X de polvo (DRXP) y Calorimetría diferencial de barrido (CDB). Se realizó DRXP con el difractómetro de ratas X D8 Discover de Bruker, con un goniómetro vertical Theta\thetaeta, usando Vantec-500 como detector. Condiciones convencionales: voltaje 40 kV, corriente 40 mA, radiación, Cu, temperatura, ambiente, tamaño de la rendija de salida de la fuente de Rayos X, orificio de 0,5 mm, colimador de punta, 0,5 mm, portamuestras, placa de cuarzo molido. Condiciones de operación: distancia del detector, 30 cm, Intervalo de integración de Chi, 4-40 grados 2 θ , tiempo de recuento, 120 segundos/cuadro, n.º de cuadros: 3, Posición Theta 1, 4 grados, Posición Theta 2, 4 grados, Anchura del cuadro, 12, eje de barrido, acoplado. El software utilizado incluye el software GADD, Sistema de difracción de detector de área general, versión 4.1.50; y DIFFRAC.EVA, versión 4.0. Se realizó CDB con TA Instruments Q2000 (Thermal Advantage V 5.0.0 - calificado), con un tamaño de muestra de 2-10 mg, el calentamiento varía de 25 °C a 250 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. En las FIG. se muestran espectros de DRXP y CDB representativos. 12A-12B. También se realizó un análisis termogravimétrico (ATG) en esta muestra. El ATG se realizó con TA Instruments ATG Q500 (Thermal Advantage V5.2.5 - calificado), con un tamaño de muestra de 5-20 mg, el calentamiento varía de 25 °C a 150 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. En la FIG. 12C se muestra un gráfico representativo de ATG.

EJEMPLO 6B. PREPARACIÓN DE SALES DE DECANOATO DE ABIRATERONA

Preparación de sal de oxalato de decanoato de abiraterona

Se disolvió una solución de decanoato de abiraterona (374 g, 744 mmoles) en acetato de isopropilo a 5200 g y se introdujo en un reactor de 12 l. Se cargó ácido oxálico (18,0 g) y se agitó durante 2 h. La suspensión se calentó a 72 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a 60 °C, se cargaron ácido oxálico (20 g) y acetato de isopropilo (1000 g). El calentamiento continuó a 60 °C durante 30 min. Se cargaron más ácido oxálico (20 g) y acetato de isopropilo (600 g) y se continuó calentando a 60 °C. Después de 30 min, se cargaron más ácido oxálico (15,7 g) y acetato de isopropilo (600 g). La temperatura de reacción se aumentó a 72 °C y el calentamiento se mantuvo durante 18 h.

- 10 Después, la reacción se enfrió a TA y adicionalmente a 5-10 °C y la suspensión se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Los sólidos se filtraron y se aclararon con acetato de isopropilo frío (520 ml). La torta húmeda se transfirió a bandejas de secado y se secó en una estufa de vacío a 45-50 °C hasta un peso constante de 410 g (rendimiento del 92,8 %). La HPLC del oxalato de DECANOATO DE ABIRATERONA mostró una pureza del 99,62A%. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): d_H 12,62 (s a, 2H), 8,84 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,69 (d, 1H, J = 5,5, 1,1 Hz), 8,24 (dt, 1H, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,75 (dt, 1H, J = 8,2, 5,5), 6,32-6,29 (m, 1H), 5,44-5,39 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 3H), 2,28 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,20-2,00 (m, 3H), 1,93-1,47 (m, 11H), 1,38-1,11 (m, 14H), 1,10 (s, 6H), 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Preparación de sal de HCl de decanoato de abiraterona

- 20 Una solución de decanoato de abiraterona (20 mmol) en EtOAc (140 ml) se trató con HCl 2 M/éter (12 ml; 24 mmol; 1,2 equiv.). La mezcla se calentó a 50 °C durante una noche; después se enfrió a 0-5 °C durante 2 h. Los sólidos se filtraron razonablemente rápido y se aclararon con EtOAc para obtener 7,97 g (14,76 mmol; rendimiento del 74 %) de sal de HCl de DECANOATO de ABIRATERONA en forma de un sólido de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): d_H 8,70 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,58 (dd, 1H, J = 1,6, 5,6 Hz), 8,34 (dt, 1H, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,84 (dd, 1H, J = 8,3, 5,6 Hz), 6,37-6,33 (m, 1H), 5,44-5,39 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,43-2,31 (m, 3H), 2,27 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,20-2,00 (m, 3H), 1,92-1,45 (m, 13H), 1,36-1,23 (m, 13H), 1,21-1,10 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Preparación de sal bencenosulfónica de decanoato de abiraterona

- 30 Se trató una solución de DECANOATO de ABIRATERONA (0,57 mmol) en acetato de etilo (10 ml) con ácido bencenosulfónico (0,72 mmol). La sal de bencenosulfonato de DECANOATO de ABIRATERONA sólida resultante (0,72 mmol) se aisló mediante filtración (rendimiento del 74 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): d_H 8,87 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,81 (d a, 1H, J = 5,6 Hz), 8,32 (dt, 1H, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H, J = 8,1, 5,6 Hz), 7,41-7,36 (m, 3H), 6,36-6,32 (m, 1H), 5,44-5,38 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 2,59-2,30 (m, 3H), 2,27 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,17-2,00 (m, 4H), 1,91-1,54 (m, 10H), 1,47 (dt, 1H, J = 12,1, 4,7 Hz), 1,35-1,22 (m, 15H), 1,20-1,10 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,88 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Preparación de sal de p-toluenosulfonato de decanoato de abiraterona

- 40 Se trató una solución de DECANOATO de ABIRATERONA (0,57 mmol) en acetato de etilo (10 ml) con ácido p-Toluenosulfónico (0,72 mmol). La sal sólida de p-Toluenosulfonato de DECANOATO de ABIRATERONA resultante se aisló mediante filtración (rendimiento del 64 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): d_H 8,85 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,81 (d a, 1H, J = 5,6 Hz), 8,31 (dt, 1H, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 8,3, 5,8 Hz), 7,82 (dt, 1H, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,36-6,31 (m, 1H), 5,45-5,39 (m, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 2,57-2,30 (m, 6H), 2,28 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,19-2,00 (m, 4H), 1,93-1,54 (m, 10H), 1,46 (dt, 1H, J = 4,8, 1,20 Hz), 1,36-1,10 (m, 16H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

Preparación de sal de fosfato de decanoato de abiraterona

- 50 Se trató una solución de DECANOATO de ABIRATERONA (1,0 mmol) en acetato de isopropilo (10 ml) con ácido fosfórico (69,6 mg, 0,61 mmol). La sal de fosfato sólida de DECANOATO de ABIRATERONA resultante se aisló mediante filtración (0,39 g, rendimiento del 65 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): d_H 9,75 (s a, 4H), 8,60 (s a, 2H), 8,00 (d a, 1H, J = 7,7), 7,65 (s a, 1H), 6,17 (s a, 1H), 5,37 (s a, 1H), 4,59 (s a, 1H), 2,45-2,16 (m, 6H), 2,09-1,78 (m, 5H), 1,73-1,44 (m, 9H), 1,35-1,21 (m, 16H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,88 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

EJEMPLO 7. ESTUDIOS DE DECANOATO DE ABIRATERONA EN RATAS Y MONOS Y AUMENTO A ESCALA ALOMÉTRICO Y PREDICCIÓN DEL PERFIL PLASMÁTICO EN SERES HUMANOS

EJEMPLO 7A. ESTUDIOS DE DECANOATO DE ABIRATERONA EN MONOS

- 60 En los estudios FC en monos, se dosificó formulación de decanoato de abiraterona (aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 %, decanoato de abiraterona 192 mg/ml) por vía intramuscular a 90 mg/kg en macacos cangrejeros macho (n = 3).
- 65 Como comparación, se usó una dosis IV de decanoato de abiraterona (solución 0,4 mg/ml en tampón de fosfato de Na 25 mM de HP-beta-ciclodextrina al 40 % (pH 7,4) dosificado a 1,2 mg/kg (Promedio n = 3). Para la dosis IV, se

tomaron muestras de sangre a las 0 h, 0,083 h, 0,17 h, 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h. Los resultados se muestran en la Tabla 10A y la FIG. 14A.

Tabla 10A. Media aritmética de los parámetros FC IV de mono

	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{inf} (ng.h/ml)	t _{1/2} (h)
Decanoato de abiraterona	0,083	2450	2860	2,27
Abiraterona	0,83	123	376	2,59

Los estudios farmacocinéticos de dosis única se realizaron mediante inyección de la formulación de decanoato de abiraterona (aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 %, decanoato de abiraterona 192 mg/ml) por vía intramuscular a 90 mg/kg en macacos cangrejeros macho (n = 3). La formulación de decanoato de abiraterona se inyectó por vía intramuscular dividida en 2 inyecciones en el muslo de cada pata trasera, usando una aguja de calibre 27. Se tomaron muestras de sangre a las 0 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 8 h, 24 h, 48 h, 72 h, 120 h, 168 h, 336 h, 504 h, 672 h, 840 h, 1008 h, 1176 h, 1344 h. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de decanoato de abiraterona y de abiraterona. Los resultados se muestran en la Tabla 10B y la FIG. 14B.

Tabla 10B. Parámetros FC de dosis única en mono (media geométrica; T_{máx} es la mediana

	T _{máx} (días)	C _{máx} (ng/ml)	AUC (ng.días/ml)	t _{1/2} (días)	F (%)
Decanoato de abiraterona	0,74	11	69,6	10	0,8
Abiraterona	6,3	10	156	16	14

Los niveles de progesterona, cortisol y testosterona también se analizaron en este estudio FC de dosis única. Como se muestra en la FIG. 14C, después de la inyección IM de dosis única, se consiguió una duración prolongada de la inhibición de CYP17A1, como lo demuestra el aumento sostenido del nivel de progesterona y la reducción del nivel de cortisol y testosterona. La reducción en el nivel de testosterona es modesta ya que los monos de este estudio no estaban castrados.

También se realizaron estudios FC de dosis múltiples. En este estudio, se inyectaron dosis múltiples (cada dosis es de 90 mg/kg) de la formulación de decanoato de abiraterona (aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 %, decanoato de abiraterona 192 mg/ml) por vía intramuscular en macacos cangrejeros macho (n = 3) el Día 0, el Día 7 y el Día 35. Cada dosis de la formulación de decanoato de abiraterona se inyectó por vía intramuscular dividida en 2 inyecciones en el muslo de cada pata trasera, usando una aguja de calibre 27. Se tomaron muestras de sangre a las 0 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 8 h, 24 h, 48 h, 72 h, 120 h, 168 h, 192 h, 216 h, 240 h, 288 h, 336 h, 504 h, 672 h, 840 h, 864 h, 888 h, 912 h, 960 h, 1008 h, 1176 h, 1344 h, 1512 h, 1680 h. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de decanoato de abiraterona y de abiraterona. Los resultados se mostraron en la FIG. 14E.

EJEMPLO 7B. ESTUDIOS DEL IMPACTO DEL BENZOATO DE BENCILO SOBRE LA EXPOSICIÓN A ABIRATERONA EN MONOS

Este ejemplo compara los comportamientos farmacocinéticos de las inyecciones IM de dos formulaciones diferentes de decanoato de abiraterona:

- Formulación 1, Decanoato de abiraterona en aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 %, con la concentración de decanoato de abiraterona de 207 mg/ml
- Formulación 2 - Decanoato de abiraterona en aceite de maíz al 70 %, alcohol bencílico al 10 %, benzoato de bencilo al 20 %, con la concentración de decanoato de abiraterona de 209 mg/ml.

Las formulaciones 1 y 2 se dosificaron por vía intramuscular en macacos cangrejeros macho (n=1) a 100 mg/kg. Las inyecciones se administraron el día 0, el día 7 y el día 14. Se tomaron muestras de sangre a las 0 h, 1 h, 2,5 h, 5 h, 7,5 h, 10 h, 24 h, 48 h, 72 h, 120 h y 168 h después de cada inyección. Las concentraciones plasmáticas de abiraterona se muestran en la FIG. 14F.

Como se muestra en la FIG. 14F, la inyección IM de la Formulación 2 proporcionó inesperadamente concentraciones plasmáticas de abiraterona significativamente mayores en monos en comparación con la inyección IM de la Formulación 1 a la misma dosis. Esta tendencia también se confirmó mediante estudios paralelos con diferentes niveles de dosificación.

EJEMPLO 7C. ESTUDIOS DE DECANOATO DE ABIRATERONA EN RATAS

En los estudios FC en ratas, se dosificó formulación de decanoato de abiraterona (aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 %, decanoato de abiraterona 172 mg/ml) por vía intramuscular a 90 mg/kg en ratas macho (n = 5).

Como comparación, se usó una dosis IV de decanoato de abiraterona (solución 0,4 mg/ml en tampón de fosfato de Na 25 mM de HP-beta-ciclodextrina al 40 % (pH 7,4) dosificado a 1,2 mg/kg (Promedio $n = 5$). Para la dosis IV, se tomaron muestras de sangre a las 0 h, 0,083 h, 0,17 h, 0,25 h, 0,5 h, 0,75 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h. Los resultados se muestran en la Tabla 11A y la FIG. 15A.

5

Tabla 11A. Parámetros FC IV en ratas

	$T_{\text{máx}}$ (h)	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	AUC_{inf} (ng.h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
Decanoato de abiraterona	0,083	1800	1020	3,2
Abiraterona	0,167	55,1	75,6	1,5

Los estudios farmacocinéticos de dosis única se realizaron mediante inyección de la formulación de decanoato de abiraterona (aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 %, decanoato de abiraterona 172 mg/ml) por vía intramuscular a 90 mg/kg en ratas macho ($n = 5$). La formulación de decanoato de abiraterona se inyectó por vía intramuscular en el muslo de la pata trasera, usando una aguja de calibre 27. Se tomaron muestras de sangre a las 0 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 8 h, 24 h, 48 h, 72 h, 120 h, 168 h, 336 h, 504 h, 672 h, 840 h, 1008 h, 1176 h, 1344 h. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de decanoato de abiraterona y de abiraterona. Los resultados se muestran en la Tabla 11B y la FIG. 15B.

10

15

Tabla 11B. Parámetros FC de dosis única IM en ratas

	$T_{\text{máx}}$ (días)	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	AUC (ng.días/ml)	$t_{1/2}$ (días)	F (%)
Decanoato de abiraterona	0,46	1,3	25	33	0,8
Abiraterona	11	1,19	53	23	22

También se realizaron estudios FC de dosis múltiples. En este estudio, se inyectaron dosis múltiples (cada dosis es de 90 mg/kg) de la formulación de decanoato de abiraterona (aceite de maíz al 90 %, alcohol bencílico al 10 %, decanoato de abiraterona 172 mg/ml) por vía intramuscular en ratas macho ($n = 5$) el Día 0, el Día 7 y el Día 35. Cada dosis de la formulación de decanoato de abiraterona se inyectó por vía intramuscular en el muslo de la pata trasera, usando una aguja de calibre 27. Se tomaron muestras de sangre a las 0 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 8 h, 24 h, 48 h, 72 h, 120 h, 168 h, 192 h, 216 h, 240 h, 288 h, 336 h, 504 h, 672 h, 840 h, 864 h, 888 h, 912 h, 960 h, 1008 h, 1176 h, 1344 h, 1512 h, 1680 h. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de decanoato de abiraterona y de abiraterona. Los resultados se muestran en la FIG. 15C.

20

25

EJEMPLO 7D. AUMENTO A ESCALA ALOMÉTRICA Y PREDICCIÓN DEL PERFIL PLASMÁTICO DE ABIRATERONA EN HOMBRE

Este análisis farmacocinético (FC) se ocupa del modelado de las concentraciones plasmáticas de abiraterona después de la administración única intravenosa (IV) e intramuscular (IM) de abiraterona a ratas, perros y monos. Los parámetros FC se derivaron del modelo FC después de la dosificación IV y la dosificación IM en ratas, perros y monos para predecir, por medio de desconvolución y aumento a escala alométrico, el perfil plasmático de abiraterona en el hombre después de la dosificación IM de decanoato de abiraterona.

30

35

Se administró decanoato de abiraterona IV (1,2 mg/kg) e IM (90 mg/kg) a ratas y monos; cada animal recibió dosis IV e IM. Se administró decanoato de abiraterona IV (1,2 mg/kg) e IM (50 mg/kg) a perros e IM (87 mg/kg) a perros. Después de la administración IV única en ratas, perros y monos y administración intramuscular única en perros, se tomaron muestras de plasma durante 24 h. Después de la administración IM única en ratas, perros y monos, se tomaron muestras de plasma hasta las 1344 h. Los resultados de FC se publicaron en el presente documento.

40

Modelado farmacocinético: Se ajustaron los modelos farmacocinéticos (de uno y dos compartimentos con entrada de orden cero (con o sin ponderación prevista de $1/C$) a los perfiles de concentración plasmática de abiraterona en animales individuales, después de la administración intravenosa única de abiraterona a ratas, perros y monos usando WinNonlin Phoenix Versión 8.2. El modelado se basó en los supuestos de una cinética lineal (proporcional a la dosis) e invariante en el tiempo y en que hubo una conversión completa del profármaco decanoato de abiraterona en abiraterona. La función (que representa la disposición de un compartimento con absorción de orden cero) fue el Modelo 2 de WinNonlin y la función (que representa la disposición de dos compartimentos con absorción de orden cero) fue el Modelo 10 de WinNonlin. Se incluyó la ponderación, dependiente del patrón de residuos (Y residual frente a concentración o tiempo previsto) y la precisión de los parámetros estimados. El modelo apropiado se seleccionó basándose en: (i) la inspección visual del ajuste del modelo a los datos (ii) el valor más bajo del Criterio de Información de Akaike (AIC) y (iii) la precisión de los parámetros estimados (CV). El aclaramiento sistémico (CL) y el volumen aparente de distribución (V_{ee}) derivaron de las funciones exponenciales.

45

50

Desconvolución: La velocidad y el alcance de la entrada de una administración intramuscular se simularon mediante desconvolución usando WinNonlin Phoenix versión 8.2. La desconvolución se basa en el análisis de sistemas lineales

55

y se define mediante la integral de convolución: $G(t) = R(t) \cdot H(t)$. $G(t)$ es el perfil de concentración plasmática medida después de la dosificación intramuscular, $H(t)$ está representado por la función exponencial descrita en la Sección 3.2 y $R(t)$, la velocidad de entrada del depósito IM a lo largo del tiempo, deriva de la desconvolución de la expresión anterior. La pendiente de la velocidad de entrada frente al tiempo genera la constante de velocidad de entrada (K_{01}).

5 La integración de la velocidad de entrada frente al tiempo genera la función de entrada acumulativa y una estimación de la biodisponibilidad absoluta.

Aumento a escala alométrico al hombre: El perfil de concentración plasmática en el hombre después de la dosificación intramuscular se simuló basándose en las predicciones de CL y V_{ee} (para describir la disposición de abiraterona), y la velocidad y extensión de la entrada (absorción) en la circulación sistémica (biodisponibilidad). La disposición de abiraterona en animales se caracterizó por los parámetros FC (CL y V_{ee}), derivados del modelo exponencial. CL y V_{ee} en el hombre se predijeron a partir de CL y V_{ee} en animales mediante un enfoque alométrico. $V_{aa} = a \cdot W^x$ donde a es la intersección, W es el peso corporal y x es el exponente alométrico; entonces, $\log V_{ee} = x \cdot \log W + \log a$ (derivado de un gráfico log-log del peso corporal frente a V_{ee} en las 3 especies). CL en el hombre derivó del método basado en datos de Tang [5]; es decir, $CL_{\text{hombre/kg}} = 0,407 \cdot CL_{\text{monos/kg}}$. La velocidad y el alcance de la entrada se obtuvieron mediante desconvolución.

Resultados: Se consideró que una función biexponencial representaba mejor los perfiles de concentración plasmática-tiempo de abiraterona después de una administración intravenosa única a ratas, perros y monos, respectivamente. El aclaramiento plasmático (CL) de abiraterona fue de 11414, 6469 y 2578 ml/h/kg en ratas, perros y monos, respectivamente. El volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{ee}) de abiraterona fue de 22313, 14205 y 5732 ml/kg en ratas, perros y monos, respectivamente. Véase la Tabla 12A a continuación.

Tabla 12A Resumen de los parámetros FC de abiraterona en ratas, perros y monos después de la administración intravenosa e intramuscular de decanoato de abiraterona

Especie	CL (ml/h/kg)	V_{ee} (ml/kg)	K_{01} (/h)	F (%)
Ratas	11414	22313	0,00213	19
Perros	6469	14205	0,00217	56
Monos	2578	5732	0,00213	14

El aumento a escala alométrico predijo CL (de los monos sólo se proporcionaron los valores muy altos de CL en ratas y perros) y V_{ee} (de ratas, perros y monos) en el hombre de 73 l/h y 437 l, respectivamente. El V_{ee} previsto en el hombre fue apreciablemente mayor que el volumen total de agua corporal (42 l), lo que indica una amplia distribución en los tejidos. El CL previsto en el hombre no fue apreciablemente diferente del flujo sanguíneo hepático (80 l/h).

La desconvolución de los perfiles IM con los perfiles IV proporcionó estimaciones de la velocidad y el alcance de la biodisponibilidad de abiraterona. La biodisponibilidad IM en ratas, perros y monos fue del 19, 56 y 14 %, respectivamente. La semivida de entrada (liberación del depósito IM) después de la dosificación IM en ratas, perros y monos fue de 325, 319 y 325 h, respectivamente.

Por lo tanto, los parámetros de CL (73 l/h), V_{ee} (437 l), K_{01} (0,00213 horas⁻¹) y F (56 %) se usaron para simular el perfil plasmático en el hombre. Véase la Tabla 12B, Las FIG. 16A y 16B.

Tabla 12B. Parámetros previstos de abiraterona en el hombre después de la administración intramuscular de decanoato de abiraterona*

Parámetro	Estimación
CL (l/h/kg)	73
V_{ee} (l)	437
K_{01} (/h)	0,00213
$t_{1/2}$ (h)	325
F (%)	56

*Las predicciones suponen una disposición unicompartimental con un modelo de absorción de primer orden y cinética lineal en el hombre.

Después de una dosis intramuscular de abiraterona a 1000 mg una vez por mes (es decir, cada 4 semanas) para el hombre, el valor de $C_{\min}$ previsto fue de 5 ng/ml en estado estacionario. Véase la FIG. 16C. Los inventores creen que la biodisponibilidad humana de la administración intramuscular una vez por mes a este nivel de dosificación puede ser superior al 56 % utilizada para la previsión en la FIG. 16C y acercándose a la biodisponibilidad completa. Suponiendo una biodisponibilidad completa, los inventores creen que después de una dosis intramuscular de abiraterona de

1000 mg una vez por mes para el hombre, el valor de $C_{\min}$ previsto sería de 9,3 ng/ml en estado estacionario. Véase la FIG. 16D.

Conclusión: El volumen de distribución (V_{ee}) en el hombre (437 l) se previó por alometría con correlación adecuada entre ratas, perros y monos. V_{ee} indica una amplia distribución tisular en el hombre. El aclaramiento sistémico (CL) en el hombre (73 l/h) se predijo mediante alometría en monos. El CL en el hombre no fue apreciablemente diferente del flujo sanguíneo hepático. La velocidad de absorción (semivida de absorción de 325 h) y la biodisponibilidad (F del 56 %) se predijeron a partir de la desconvolución de los datos intramusculares e intravenosos. Después de una dosis intramuscular de decanoato de abiraterona de 1000 mg una vez cada cuatro semanas para el hombre, la $C_{\min}$ prevista fue de 5 ng/ml en estado estacionario.

EJEMPLO 8. ESTUDIOS DE ISOCAPROATO Y DECANOATO DE ABRIRATERONA EN PERROS

El objetivo de este estudio fue comparar la farmacocinética (FC) de dos ésteres diferentes de abiraterona (isocaproato y decanoato) de formulaciones intramusculares (IM) después de una única administración a perros beagle con respecto a una única formulación intravenosa (IV) de isocaproato de abiraterona utilizada para permitir el cálculo de la biodisponibilidad absoluta del éster de isocaproato.

Se obtuvieron perros beagle machos sin tratamiento previo de Marshall Bioresources, North Rose, NY para su uso en este estudio. Los animales tenían 6-7 meses de edad y pesaban 7,0 - 7,9 kilogramos en el momento de la administración de la primera dosis.

Dos grupos de tres perros machos/grupo se sometieron a evaluaciones convencionales tales como peso corporal, observaciones clínicas y extracción de sangre para FC. A un grupo de tres perros recibió isocaproato de abiraterona por vía IV el Día 1 (Artículo de ensayo N.º 1, isocaproato de abiraterona en HP-beta-ciclodextrina al 40 %). Después de un lavado mínimo de 72 horas, los seis perros recibieron la dosis por vía IM. Los tres perros que recibieron la dosis IV de isocaproato de abiraterona recibieron la preparación IM de isocaproato de abiraterona (Artículo de ensayo N.º 2, isocaproato de abiraterona en aceite de maíz al 90 %/alcohol bencílico al 10 %) y los tres perros restantes recibieron una dosis de preparación IM de decanoato de abiraterona (Artículo de ensayo N.º 3, decanoato de abiraterona en aceite de maíz al 90 %/alcohol bencílico al 10 %). Las dosis se basaron en un peso corporal supuesto de 10 kg, lo que podría afectar a los valores de CL (o CL/F), Vz (o Vz/F) calculados y a evaluación de la biodisponibilidad. El diseño del estudio se resume en la siguiente tabla:

Grupo de estudio	Artículo de ensayo	Vía de dosificación	Dosis (mg/kg)	Conc de dosis* (mg/ml)	Volumen de dosis (ml/kg)	Número de animales
1	N.º 1	IV	1,0	0,3	3,3	3
2	N.º 2	IM	77	158	0,49	3
3	N.º 3	IM	87	155	0,56	3
*Concentración de Profármaco.						

Se recogió sangre antes de la dosis y después de la administración IV, a 0,083, 0,1667, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4 y 24 horas después de la administración de la dosis. La sangre se recogió justo antes de la dosificación y después de la administración IM, a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 8 y 24 horas y 2, 3, 5, 7, 14, 21, 28, 35 y 49 días después de la administración de la dosis (el tiempo de recolección se aproxima al tiempo de administración de dosis). La sangre se procesó hasta obtener plasma y las muestras de plasma resultantes se analizaron para detectar el profármaco y la abiraterona.

Se realizaron análisis farmacocinéticos de los datos de concentración plasmática frente al tiempo usando la función de análisis no compartimental Phoenix WinNonlin (v 8.1) (regla trapezoidal lineal para cálculos del AUC). Véanse, por ejemplo, Ejemplo 5B.

Resultados: Farmacocinética de dosis única de abiraterona e isocaproato de abiraterona después de la administración IV de isocaproato de abiraterona 1 mg/kg: Se observó evidencia de exposición sistémica a abiraterona e isocaproato de abiraterona en todos los perros tratados después de la administración IV (Tabla 13A y Figura 17A). Después de la administración IV de isocaproato de abiraterona (profármaco), se calculó un valor medio de CL de 62,8 ml/min/kg para el profármaco, lo que se consideró un aclaramiento alto. Usando un valor de dosis de 0,78 mg/kg (suponiendo una conversión del 100 % del profármaco en abiraterona), el valor medio de CL/F fue de 63,3 ml/min/kg para la abiraterona. El valor medio de Vz fue de 1,91 l/kg para el profármaco y el valor medio de Vz/F de 4,22 l/kg para la abiraterona. El valor medio de $t_{1/2}$ para el profármaco y la abiraterona fue de 0,350 horas y 0,773 horas, respectivamente.

Farmacocinética de dosis única de abiraterona e isocaproato de abiraterona después de la administración IM de isocaproato de abiraterona: Se observó evidencia de exposición sistémica a abiraterona e isocaproato de abiraterona en todos los perros tratados después de la administración IM (Tabla 13B y Figura 17B), aunque cabe

señalar que hubo una alta variabilidad en los parámetros de exposición (valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC) ya que los valores de % de CV variaron del 60 al 70 %. Después de la administración IM, los valores medios de $T_{\text{máx}}$ fueron de 1,7 y 0,19 días para abiraterona y el profármaco de isocaproato, respectivamente. Los valores medios de $C_{\text{máx}}$ fueron de 20,2 y 106 ng/ml para abiraterona y el profármaco de isocaproato, respectivamente. Los valores medios de $AUC_{\text{último}}$ fueron de 266 y 281 día*ng/ml para abiraterona y el profármaco de isocaproato, respectivamente. Los valores medios de $t_{1/2}$ fueron de 9,3 y 7,4 días para abiraterona y el profármaco de isocaproato, respectivamente.

Se calcularon estimaciones de la biodisponibilidad absoluta para la abiraterona usando los valores medios de AUC_{INF} después de la administración de isocaproato de abiraterona IV 0,78 mg/kg (206 h*ng/ml o 131 h*ng/ml cuando se corrige por la dosis) y la administración IM 60 mg/kg de isocaproato de abiraterona (corregido por unidades de dosis y tiempo = 114 h*ng/ml). La biodisponibilidad estimada de abiraterona a partir del éster de isocaproato se calculó en 87 %, aunque estos datos deben interpretarse con cautela puesto que la dosis se basó en un peso corporal supuesto de 10 kg.

Farmacocinética de dosis única de abiraterona y decanoato de abiraterona después de la administración IM de decanoato de abiraterona: Se observó evidencia de exposición sistémica a abiraterona e decanoato de abiraterona en todos los perros tratados después de la administración IM (Tabla 13B y Figura 17C). La variabilidad en los parámetros de exposición a abiraterona (valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC) estuvo entre el 60 y el 70 %, mientras que los parámetros de exposición al decanoato tuvieron variabilidad baja con valores de % de CV < 27 %. Después de la administración IM, los valores medios de $T_{\text{máx}}$ fueron de 5,7 y 0,71 días para abiraterona y el profármaco de decanoato, respectivamente. Los valores medios de $C_{\text{máx}}$ fueron de 7,82 y 45,0 ng/ml para abiraterona y el profármaco de decanoato, respectivamente. Los valores medios de $AUC_{\text{último}}$ fueron de 176 y 298 día*ng/ml para abiraterona y el profármaco de decanoato, respectivamente. Los valores medios de $t_{1/2}$ fueron de 14 y 6,7 días para abiraterona y el profármaco de decanoato, respectivamente. Se calculan estimaciones de la biodisponibilidad absoluta para la abiraterona usando los valores medios de AUC_{INF} después de la administración de decanoato de abiraterona IV 0,86 mg/kg (145 h*ng/ml o 169 h*ng/ml cuando se corrige por la dosis) y la administración IM 60 mg/kg (corregido por unidades de dosis y tiempo = 70,4 h*ng/ml). La biodisponibilidad estimada de abiraterona se calculó en 42 %, aunque estos datos deben interpretarse con cautela puesto que la dosis se basó en un peso corporal supuesto de 10 kg. En la Figura 17D se muestra la comparación del perfil de concentración plasmática media de abiraterona después de la administración IM de isocaproato de abiraterona o decanoato de abiraterona.

Tabla 13A. Resumen de los parámetros FC plasmáticos de abiraterona o isocaproato de abiraterona después de la administración IV en perros.

Analito	Dosis (mg/kg)	N	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUC ₀₋₄ (h*ng/ml)	AUC _{último} (h*ng/ml)	AUC _{INF} (h*ng/ml)	Vz o Vz/F (l/kg)	CL o CL/F (ml/min/kg)	t _{1/2} (h)
Abiraterona	0,78	N	3	3	3	3	3	3	3	3
		Media	0,17	165	159	206	206	4,22	63,3	0,773
		DE	0,0	17,2	3,48	12,5	12,5	0,125	3,85	0,0653
		% de CV	0,00	10,5	2,18	6,08	6,09	2,97	6,08	8,45
Isocaproato	1,0	N	3	3	3	3	3	3	3	3
		Media	0,083	751	269	269	269	1,91	62,8	0,350
		DE	0,0	158	40,0	40,0	40,0	0,349	8,61	0,0228
		% de CV	0,00	21,0	14,9	14,9	14,9	18,3	13,7	6,52

Tabla 13B. Resumen de los parámetros FC plasmáticos de abiraterona o profármaco de abiraterona después de la administración IM en perros

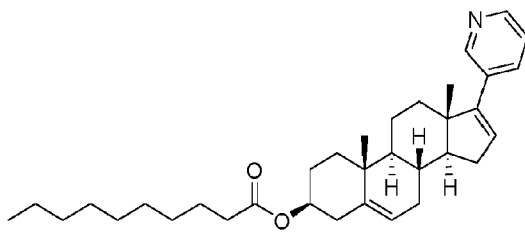
Grupo	Análito	T _{máx} (d)	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{último} (d*ng/ml)	AUC _{INF} (d*ng/ml)	Vz/F (l/kg)	CL/F (ml/min/kg)	t _{1/2} (d)
2	Isocaproato	3	3	3	3	3	3	3
	Media	0,19	106	281	285	3640	238	7,40
	DE	0,12	67,2	186	188	1950	114	1,36
	% de CV	61,9	63,5	66,1	65,9	53,6	47,8	18,4
2	Abiraterona	3	3	3	3	3	3	3
	Media	1,7	20,2	266	275	3910	201	9,31
	DE	1,2	13,2	192	197	2060	105	0,845
	% de CV	69,3	65,4	72,2	71,6	52,7	52,4	9,07
3	Decanoato	3	3	3	3	3	3	3
	Media	0,71	45,0	295	299	2850	207	6,68
	DE	0,51	12,0	50,2	51,4	426	38,0	0,723
	% de CV	71,3	26,6	17,0	17,2	15,0	18,4	10,8
3	Abiraterona	3	3	3	3	3	3	3
	Media	5,7	7,82	157	176	10900	386	13,8
	DE	1,2	4,48	105	121	9600	350	0,466
	% de CV	20,4	57,3	67,1	68,8	88,1	90,5	3,37

Conclusión del Ejemplo 8: Se observó evidencia de exposición sistémica a abiraterona en todos los perros tratados después de la administración de la dosis. La comparación de los valores medios de $T_{\text{máx}}$ y $C_{\text{máx}}$ sugiere que el profármaco de isocaproato se absorbe más rápidamente, con valores de $T_{\text{máx}}$ más cortos y valores de $C_{\text{máx}}$ superiores con respecto al profármaco de decanoato. Los valores medios del AUC de abiraterona parecieron ser menos de 2 veces mayores después de la administración IM del profármaco de isocaproato en comparación con el profármaco de decanoato. Los valores de semivida largos observados después de la administración IM con respecto a los valores observados después de la administración IV sugieren que el profármaco tiene un perfil de liberación/absorción lenta cuando se administra por vía IM. Hubo cierta evidencia de que la semivida de abiraterona parecía ser más larga después de la administración de decanoato, lo que probablemente se deba a la absorción más lenta del profármaco de decanoato.

Como se usa en el presente documento, la expresión "aproximadamente" que modifica una cantidad relacionada con la divulgación se refiere a la variación en la cantidad numérica que puede producirse, por ejemplo, a través de ensayos y manipulación de rutina; a través de error involuntario en dichos ensayos y manipulación; a través de diferencias en la fabricación, fuente o pureza de los ingredientes/materiales empleados en la divulgación; y similares. Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" un valor específico también incluye el valor específico, por ejemplo, aproximadamente el 10 % incluye el 10 %. Independientemente de que se modifiquen o no mediante el término "aproximadamente", las reivindicaciones incluyen equivalentes de las cantidades citadas. En una realización, el término "aproximadamente" significa dentro del 20 % del valor numérico indicado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, en donde el compuesto es decanoato de abiraterona, que tiene la fórmula de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2:

- (i) formulada para inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea; o
- (ii) en donde el portador farmacéuticamente aceptable comprende un aceite farmacéuticamente aceptable y opcionalmente un disolvente farmacéuticamente aceptable adicional; o
- (iii) que comprende el decanoato de abiraterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración plasmática sanguínea terapéuticamente eficaz de abiraterona, o una concentración plasmática sanguínea de abiraterona de aproximadamente 1 ng/ml o superior, durante un período de al menos dos semanas, después de una única administración a un sujeto que tiene uno o más trastornos seleccionados de un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y un síndrome debido al exceso de glucocorticoides.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3(ii), en donde el aceite farmacéuticamente aceptable comprende un triglicérido y el disolvente farmacéuticamente aceptable adicional, si está presente, comprende un disolvente de alcohol, éster y/o ácido; opcionalmente en donde el aceite farmacéuticamente aceptable se selecciona de aceite vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té y aceite de soja, y el disolvente farmacéuticamente aceptable adicional, si está presente, comprende alcohol bencílico, benzoato de bencilo o una combinación de los mismos.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso en un método de tratamiento de uno o más trastornos seleccionados de un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y un síndrome debido al exceso de glucocorticoides, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

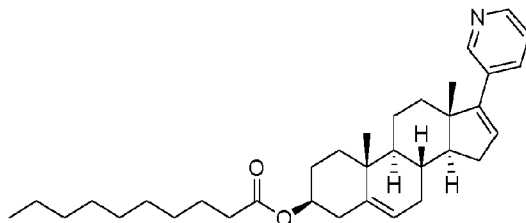
- (i) la administración es una inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea;
- (ii) la composición farmacéutica se administra al sujeto con o sin alimentos;
- (iii) el uno o más trastornos se seleccionan de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Cushing, enfermedad de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita clásica o no clásica, pubertad precoz, hirsutismo y combinaciones de los mismos;
- (iv) el uno o más trastornos es un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales seleccionado de cáncer de próstata resistente a la castración y cáncer de próstata sensible a la castración; o
- (v) el uno o más trastornos es un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales seleccionado de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.

7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5:

- (i) en donde el sujeto se trata con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina y/u orquiectomía bilateral;
- (ii) que comprende además administrar al sujeto un corticosteroide;
- (iii) que comprende además administrar al sujeto prednisona, prednisolona y/o metilprednisolona;
- (iv) en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez por semana o una vez cada más de una semana; o
- (v) en donde la administración proporciona (a) una concentración plasmática sanguínea de abiraterona superior a 1,0 ng/ml durante un período de al menos dos semanas; (b) una dosis única o $C_{máx}$ en estado estacionario de

abiraterona de entre aproximadamente 10 ng/ml y aproximadamente 400 ng/ml; o (c) tanto (a) como (b).

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del decanoato de abiraterona que tiene la fórmula de:



un aceite farmacéuticamente aceptable y un disolvente farmacéuticamente aceptable, en donde el decanoato de abiraterona está en su forma básica, que está presente a una concentración de aproximadamente 25 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, en donde la composición farmacéutica se formula para inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, en donde la composición farmacéutica comprende el decanoato de abiraterona en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2.000 mg.

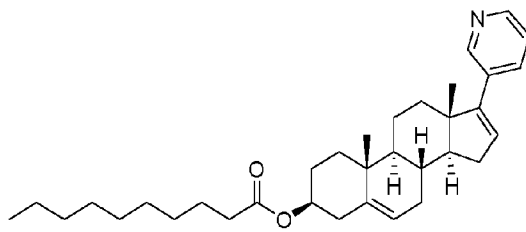
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el aceite farmacéuticamente aceptable comprende un triglicérido y el disolvente farmacéuticamente aceptable comprende un disolvente de alcohol, éster y/o ácido; opcionalmente en donde el aceite farmacéuticamente aceptable comprende un aceite vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de semilla de amapola, aceite de semilla de té o aceite de soja, el disolvente farmacéuticamente aceptable comprende alcohol bencílico y/o benzoato de bencilo, y en donde el decanoato de abiraterona está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en un método de tratamiento del cáncer de próstata, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite la composición farmacéutica a través de inyección intramuscular, inyección intradérmica o inyección subcutánea, una vez por mes o una vez cada más de un mes.

11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica se administra a través de inyección intramuscular.

12. Un método para preparar una formulación de decanoato de abiraterona adecuada para la administración parenteral a un sujeto que tiene un trastorno benigno o maligno dependiente de hormonas sexuales, un síndrome debido al exceso de andrógenos y un síndrome debido al exceso de glucocorticoides, que comprende:

a) mezclar decanoato de abiraterona, que tiene la fórmula de:



en un portador farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; y opcionalmente
b) esterilizar la mezcla formada en a).

13. El método de la reivindicación 12, en donde:

(i) la mezcla comprende mezclar una forma cristalina de decanoato de abiraterona en el portador farmacéuticamente aceptable, en donde la forma cristalina se **caracteriza por** un espectro de Difracción de Rayos X de polvo (DRXP) que tiene uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) de los siguientes picos: 4,6, 6,9, 8,7, 17,5, 18,3, 18,6, 19,1, 19,6 y 20,8, grados 2 theta, $\pm 0,2^\circ$; un patrón de Calorimetría diferencial de barrido (CDB) que tiene un pico endotérmico con una temperatura de inicio de aproximadamente 69,0 °C; o una combinación de los mismos; o

(ii) el portador farmacéuticamente aceptable comprende un aceite farmacéuticamente aceptable y un disolvente farmacéuticamente aceptable, en donde el aceite farmacéuticamente aceptable comprende un aceite vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de

semilla de amapola, aceite de semilla de té o aceite de soja, el disolvente farmacéuticamente aceptable comprende alcohol bencílico o benzoato de bencilo, y en donde el decanoato de abiraterona está presente a una concentración de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml.

FIG. 1

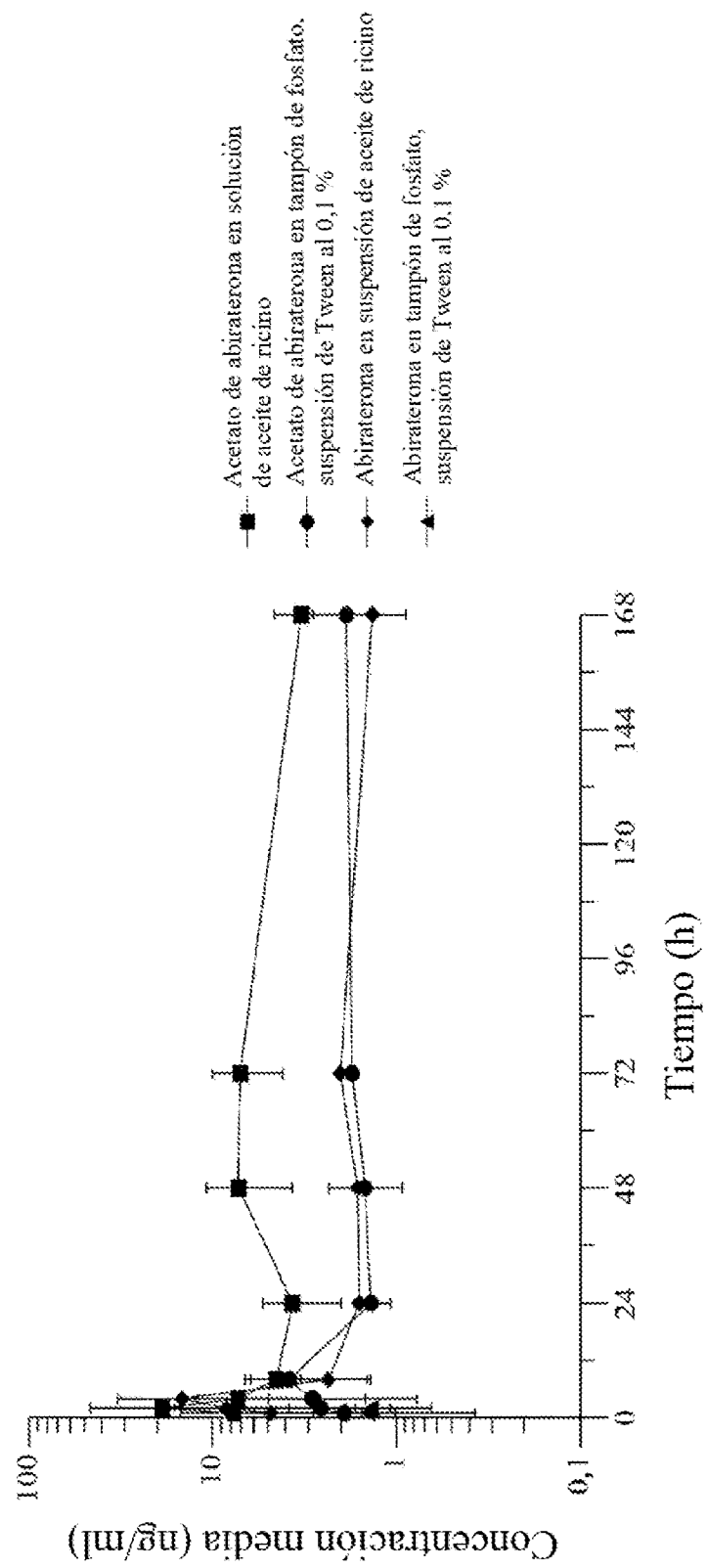


FIG. 2

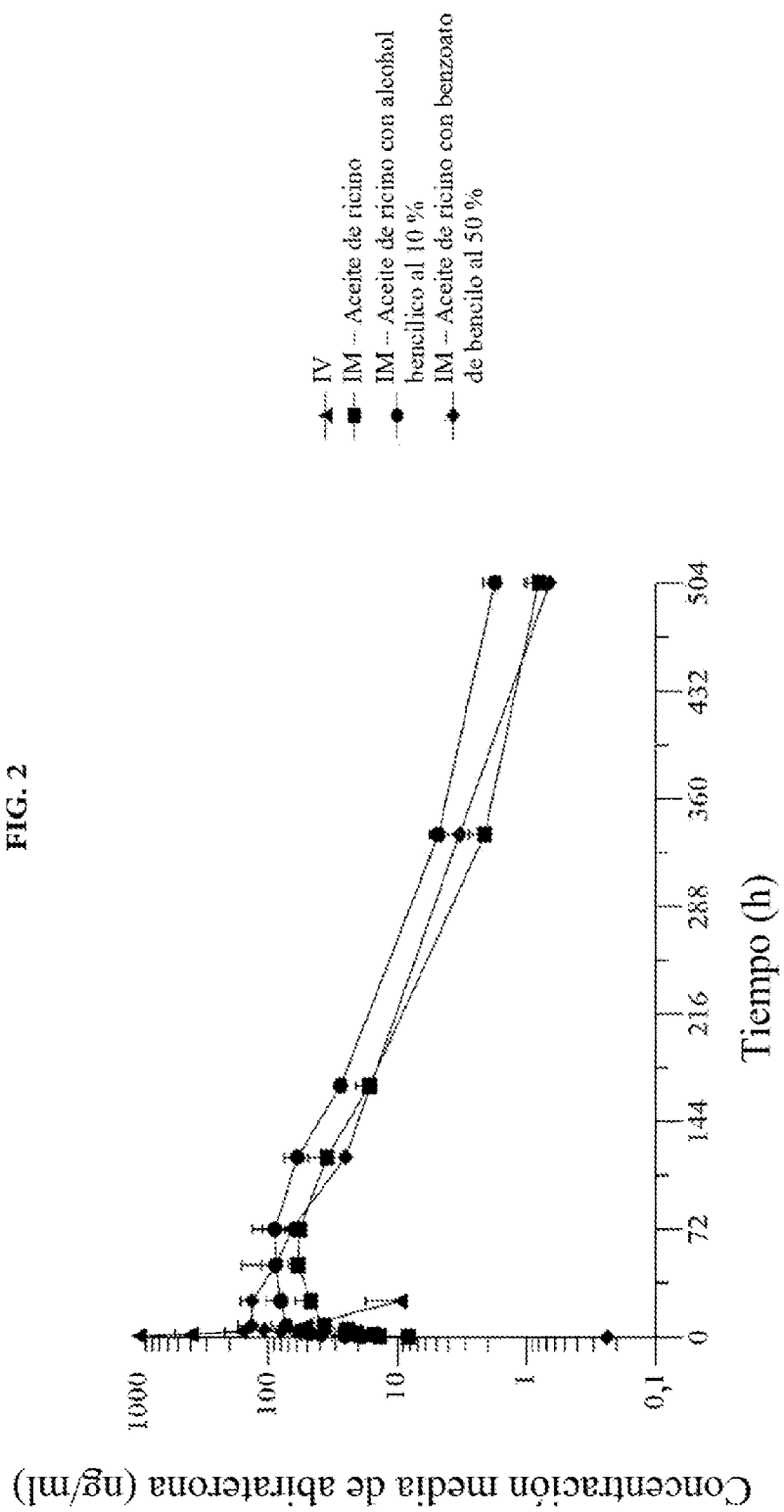


FIG. 3

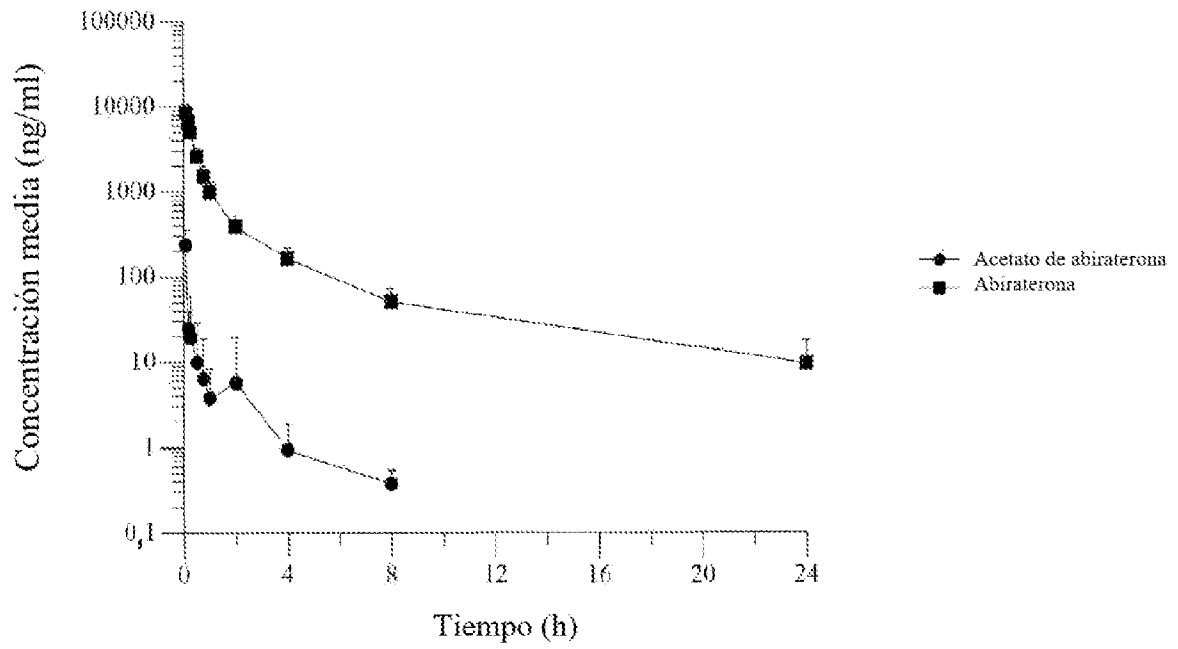


FIG. 4

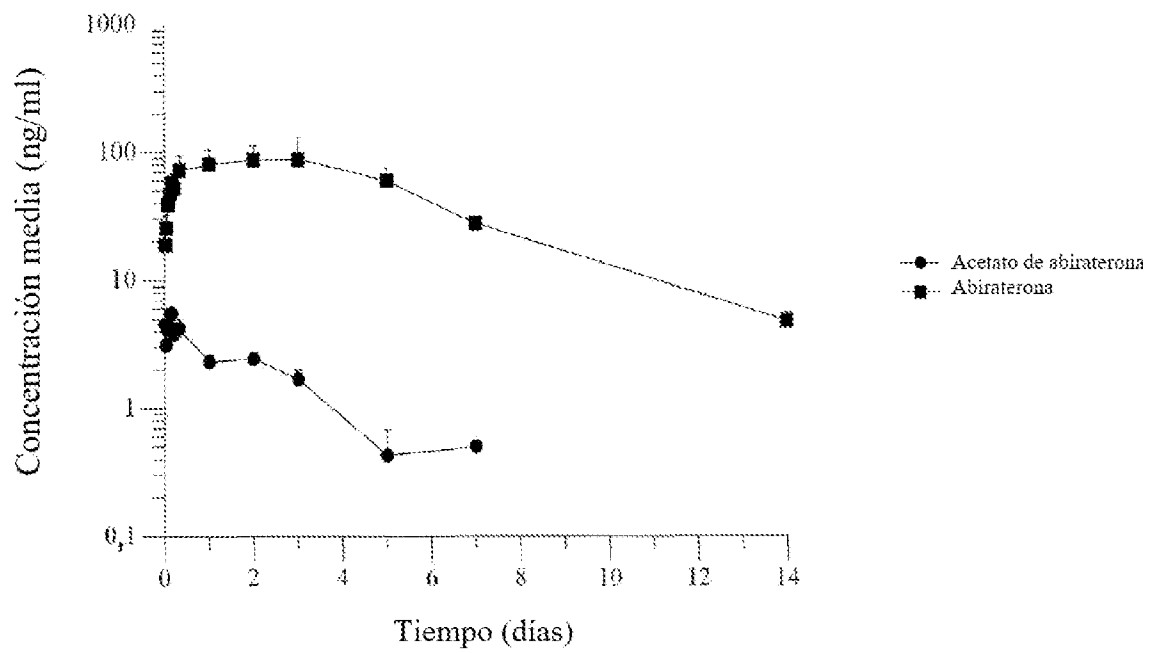


FIG. 5

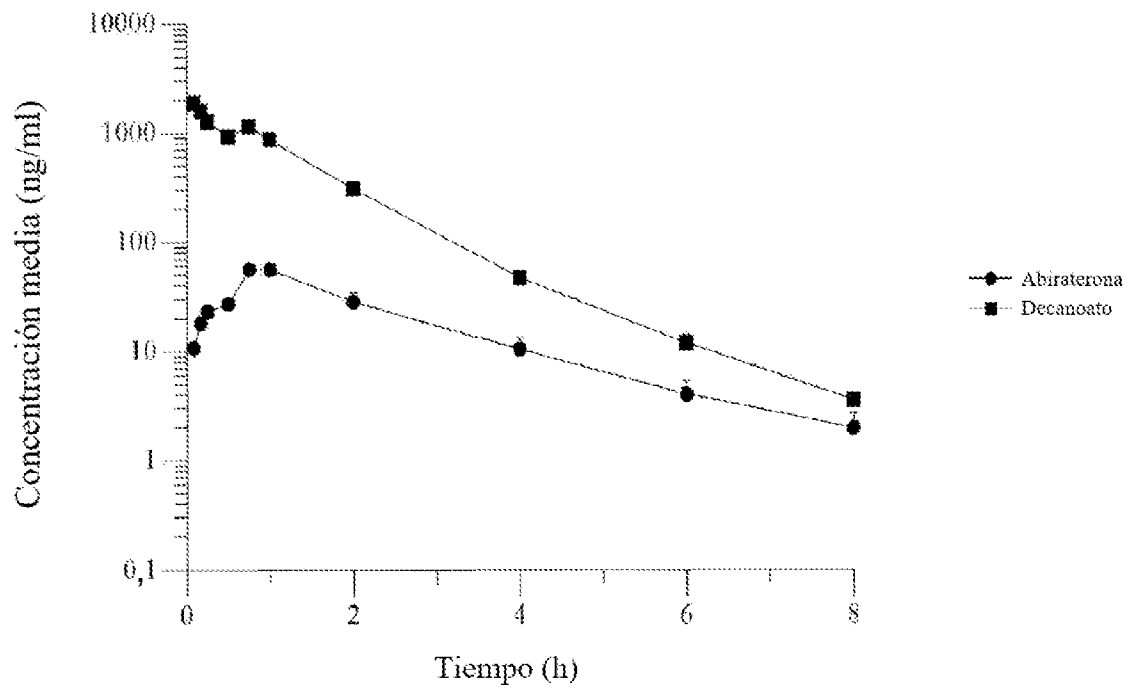


FIG. 6.

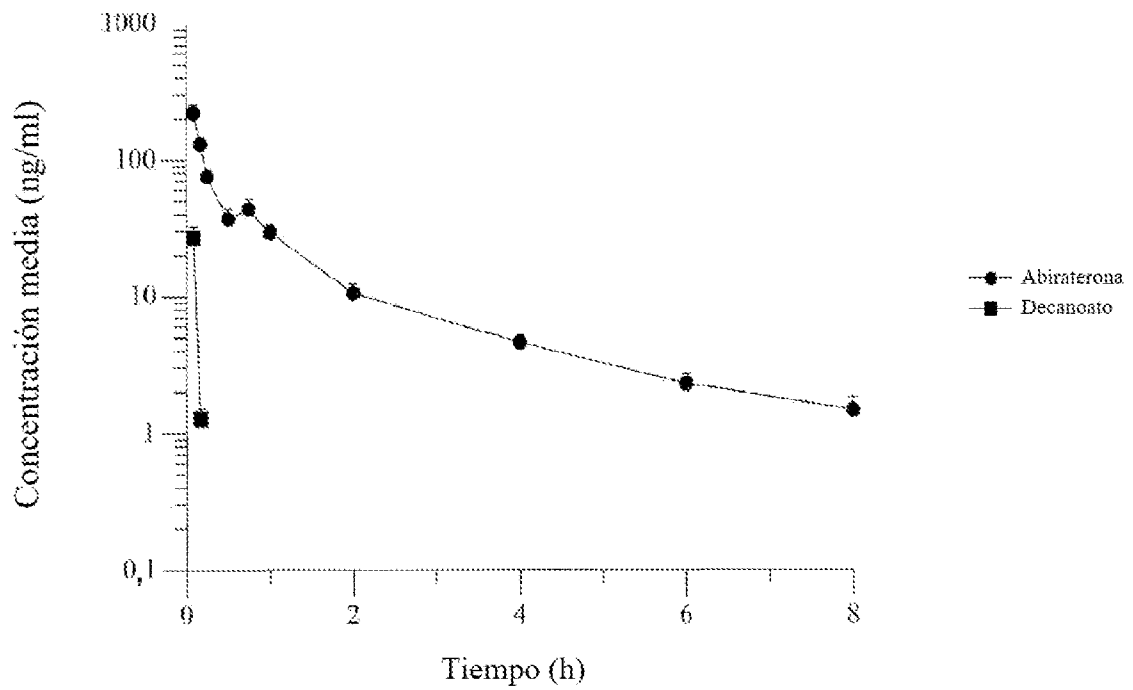


FIG. 7

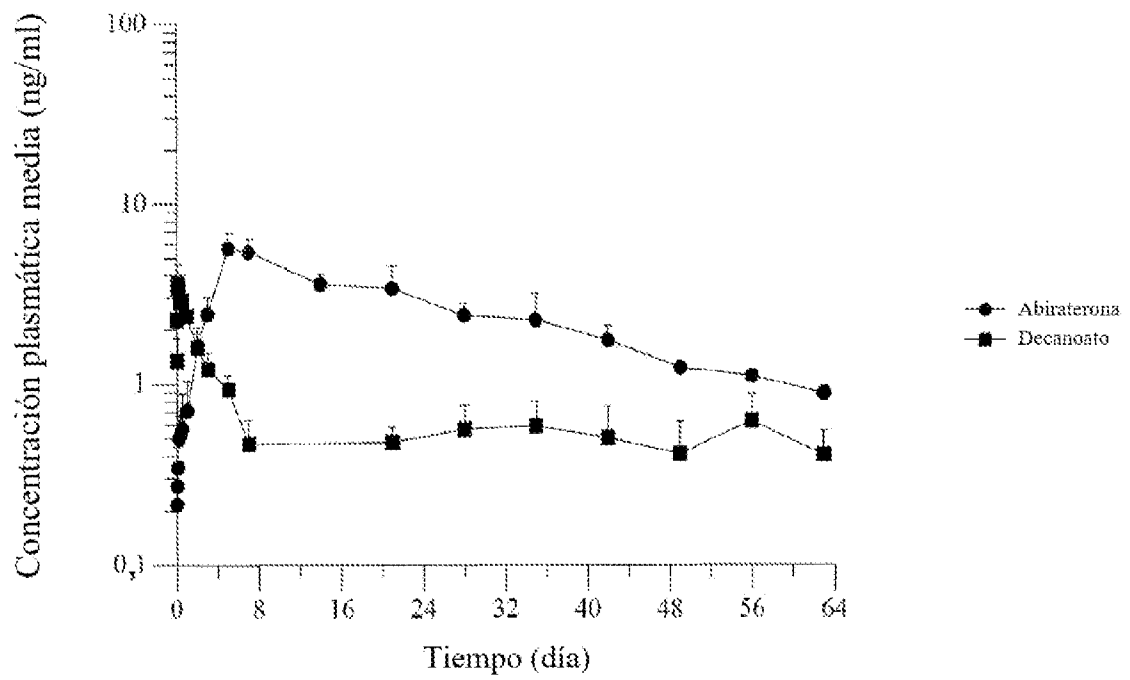


FIG. 8

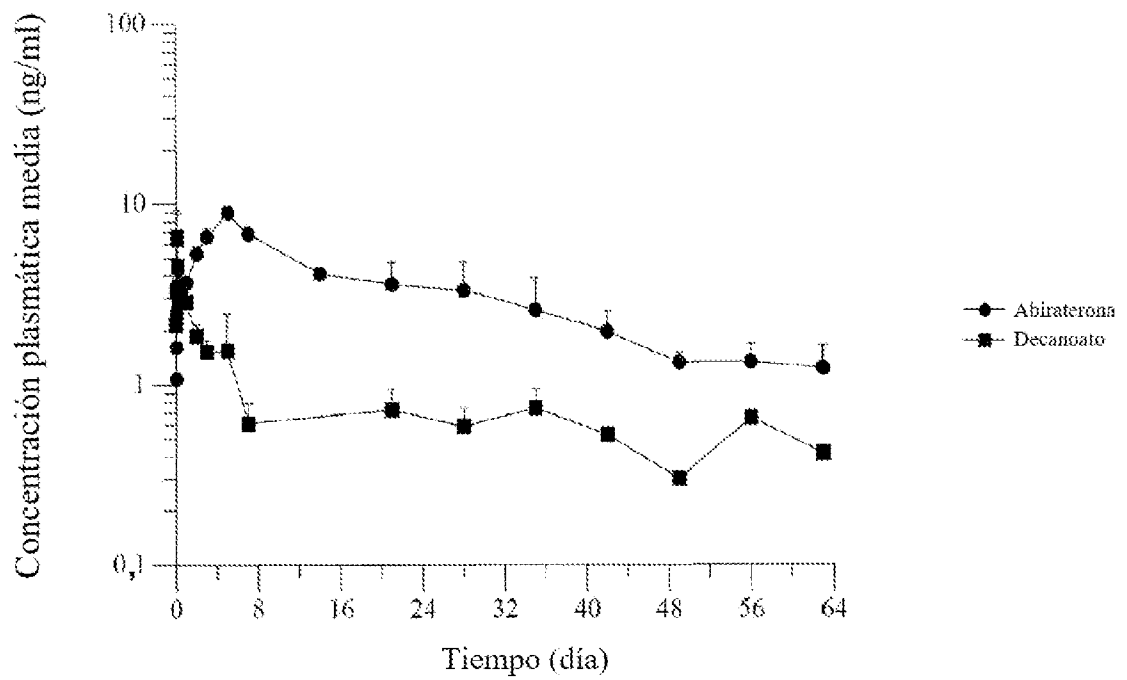


FIG. 9

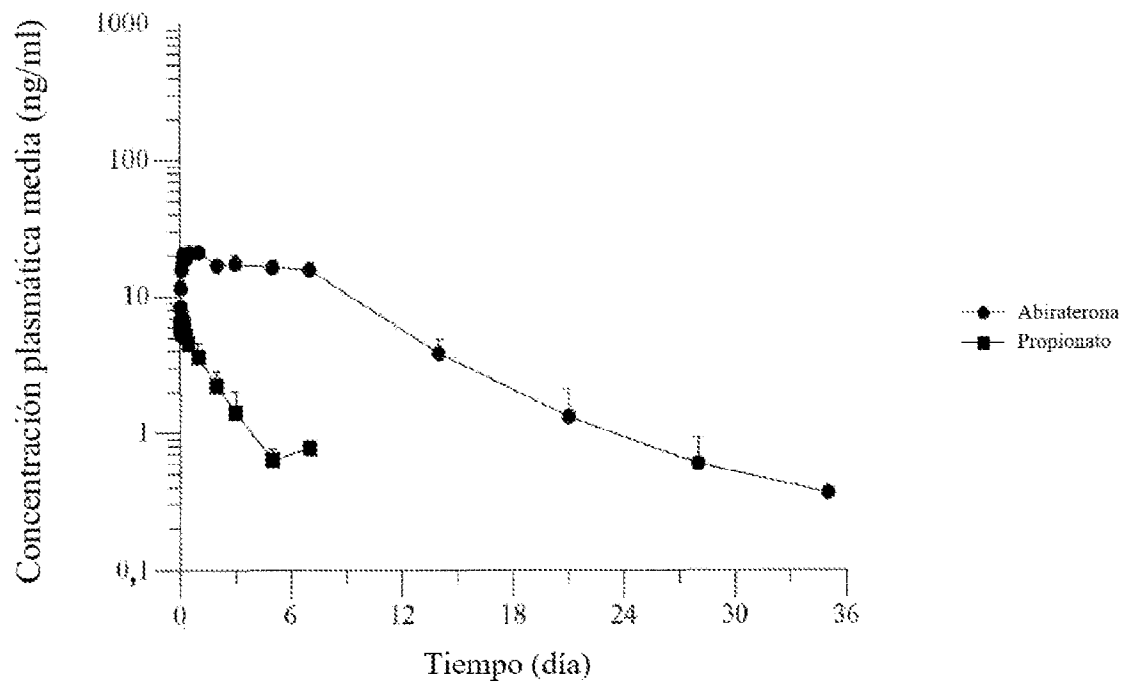


FIG. 10

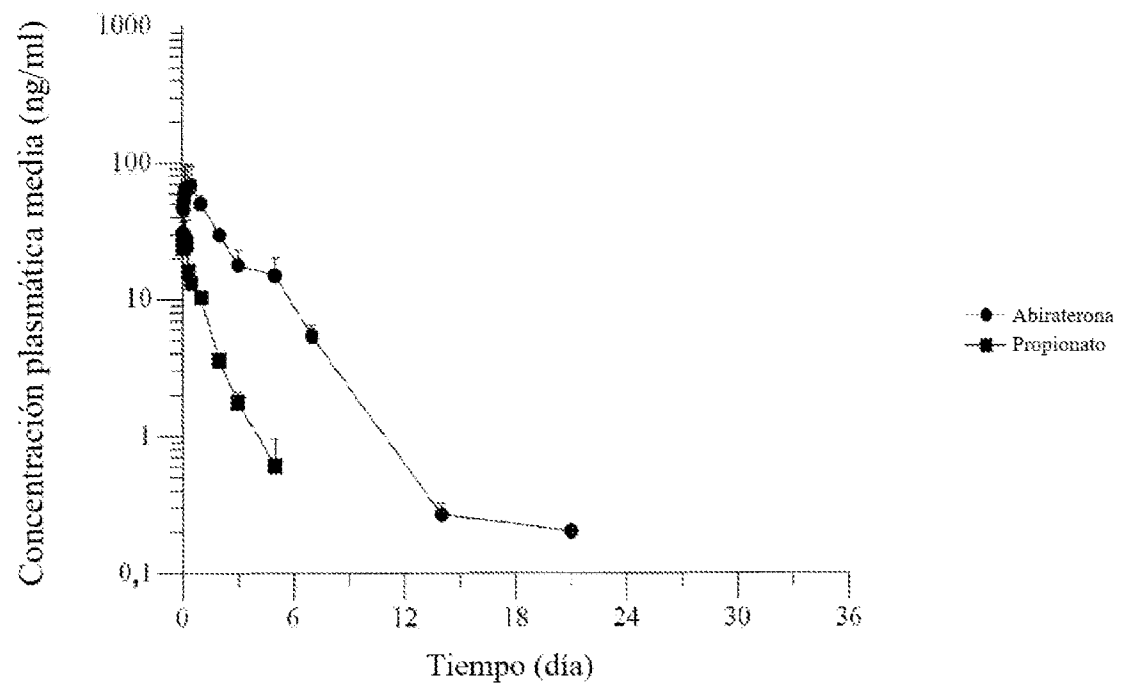


FIG. 11A

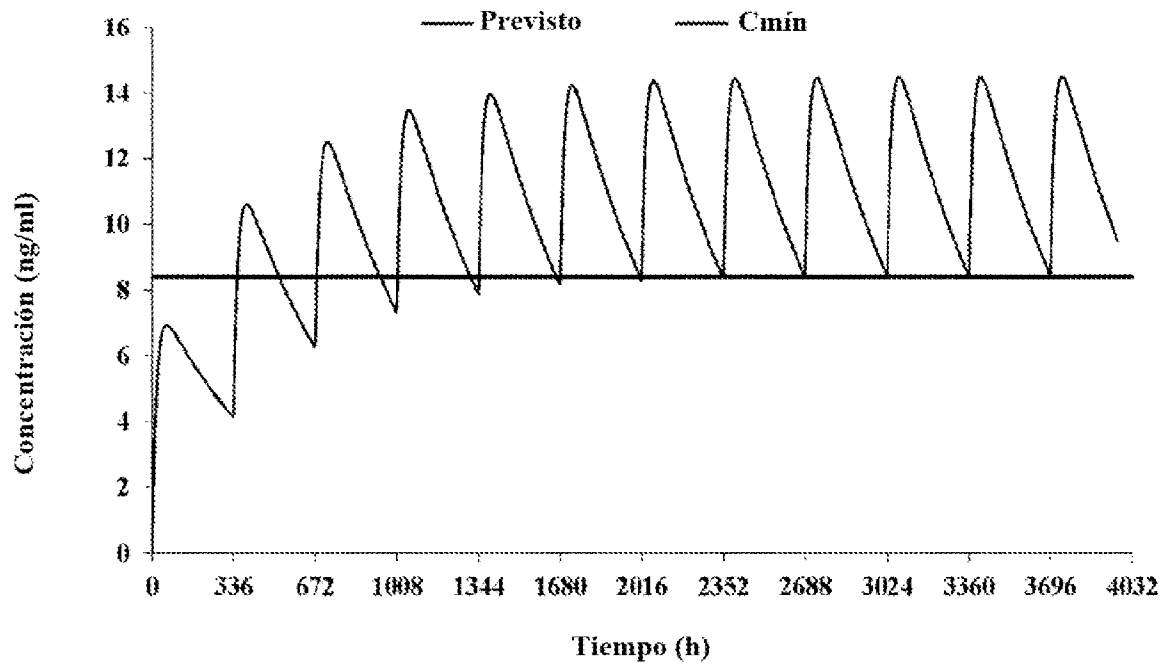


FIG. 11B

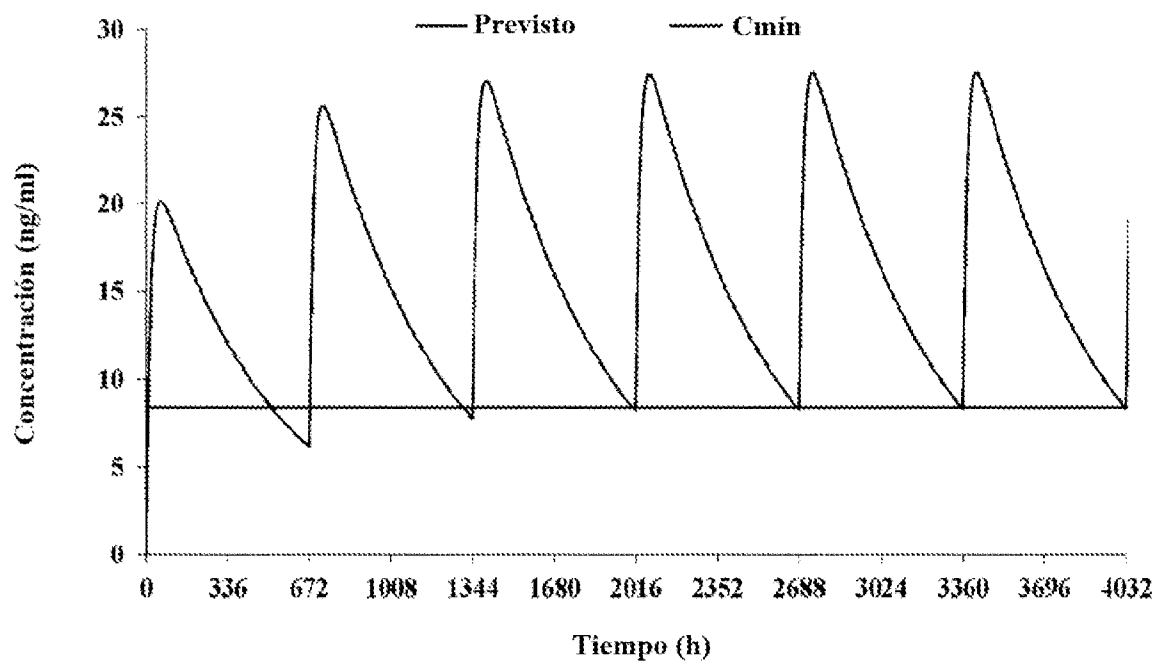


FIG. 11C

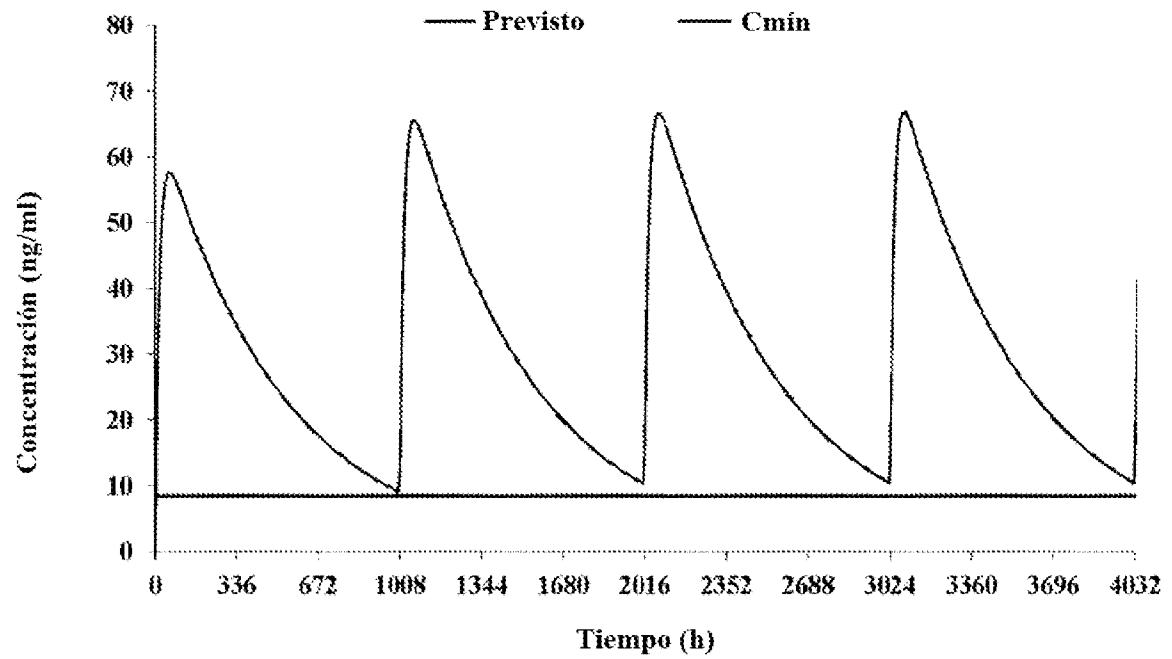


FIG. 11D

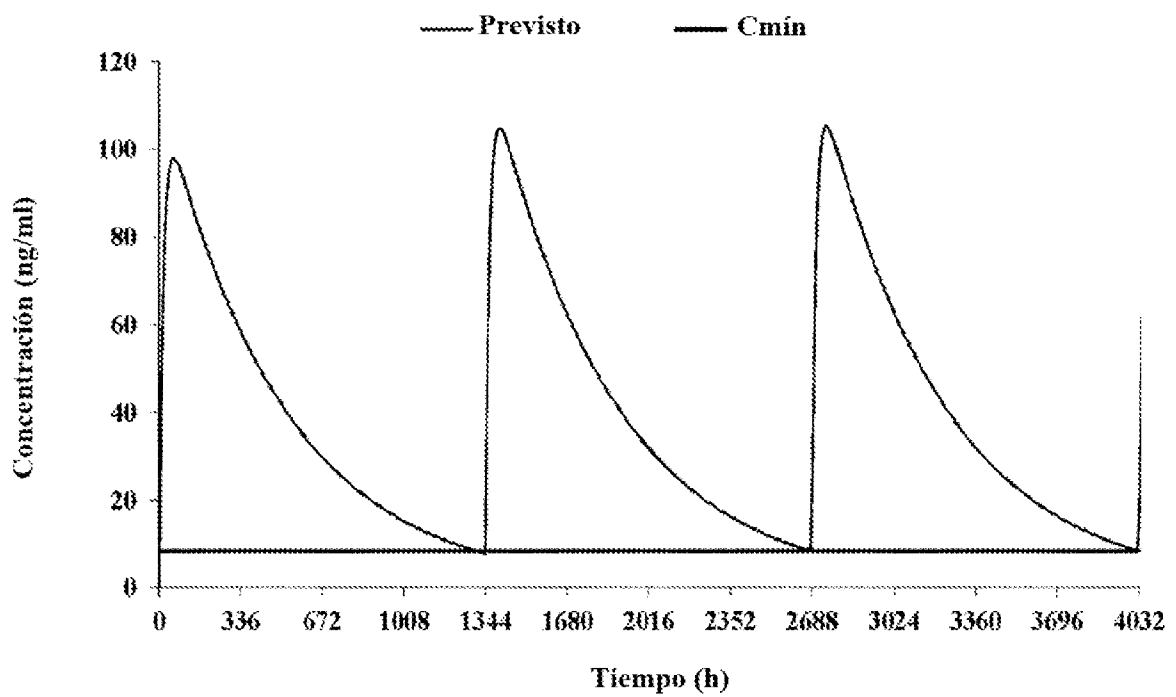


FIG. 12A

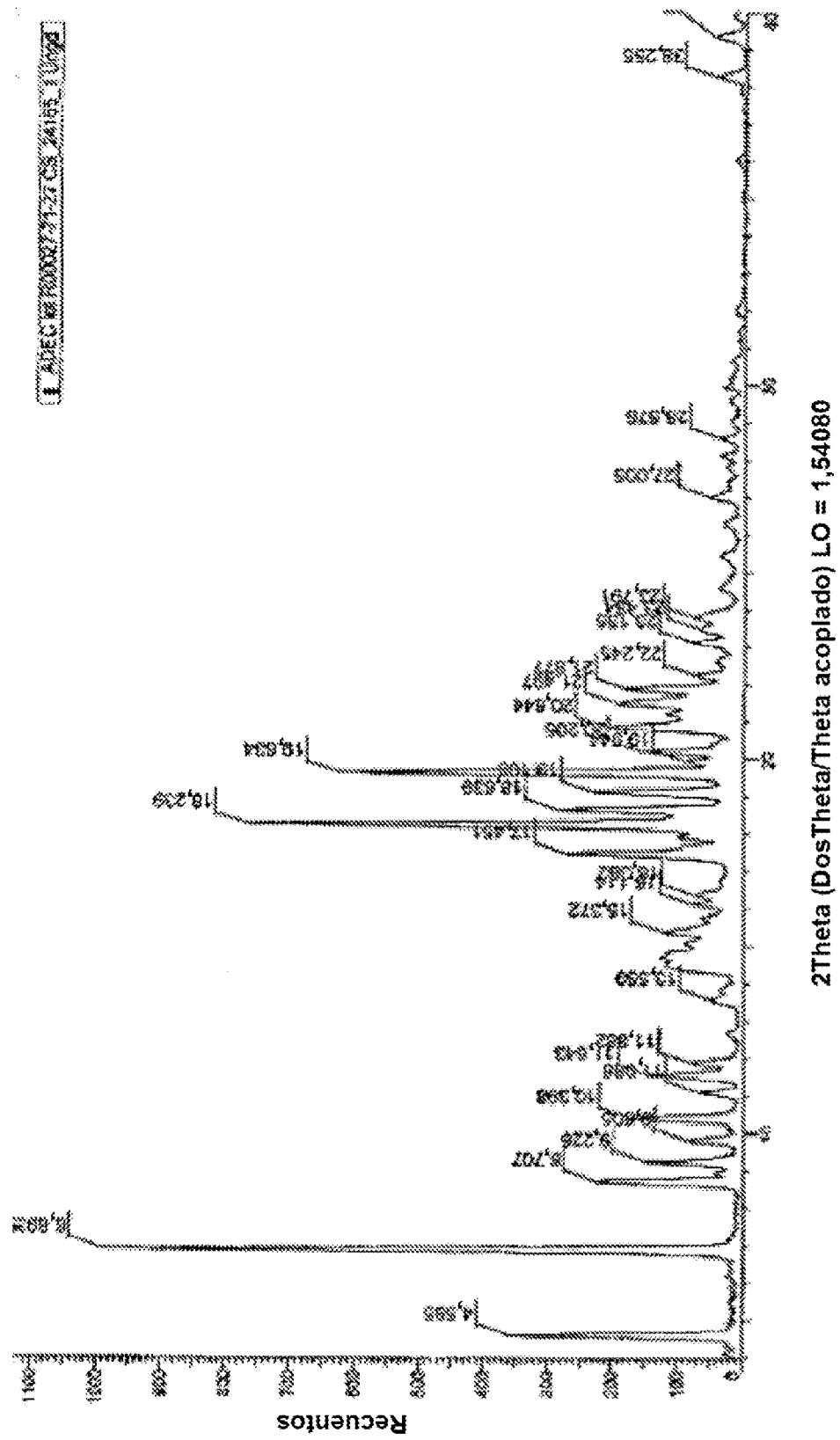


FIG. 12B

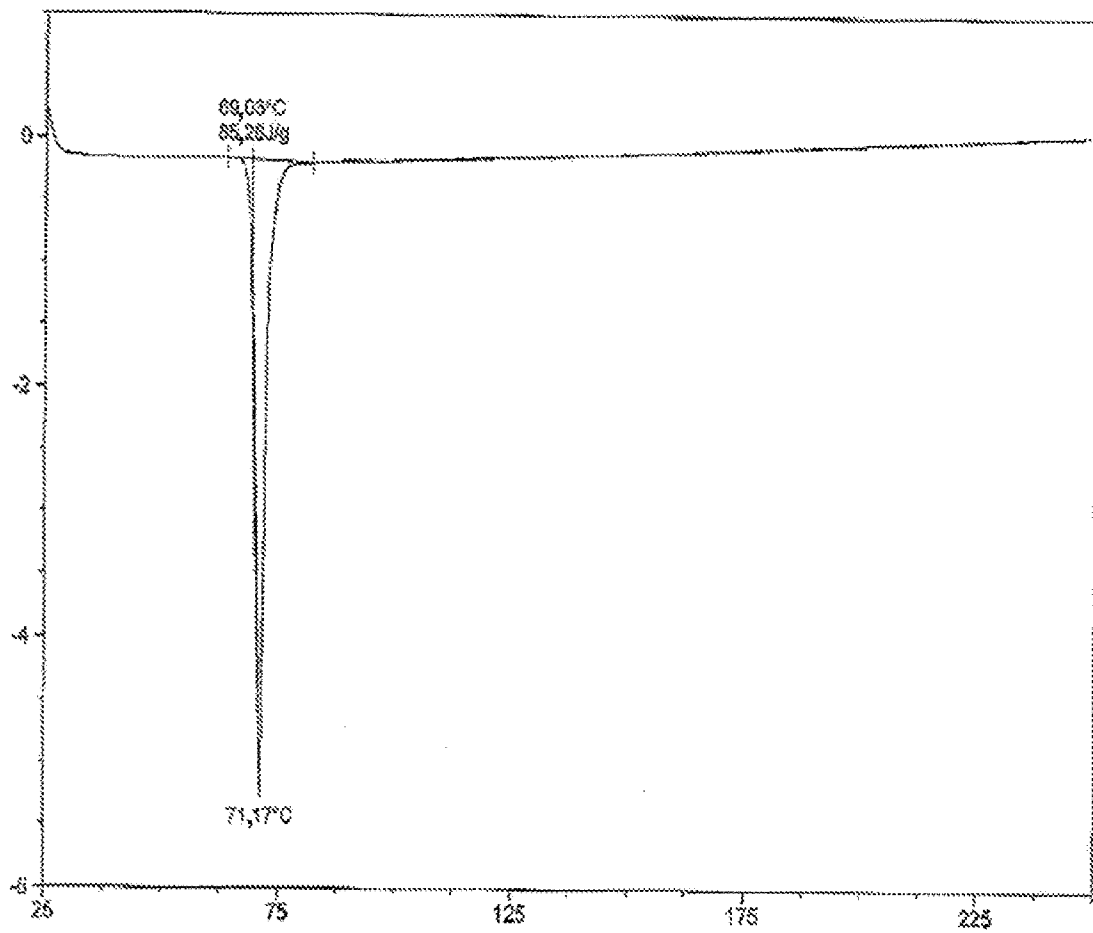


FIG. 12C

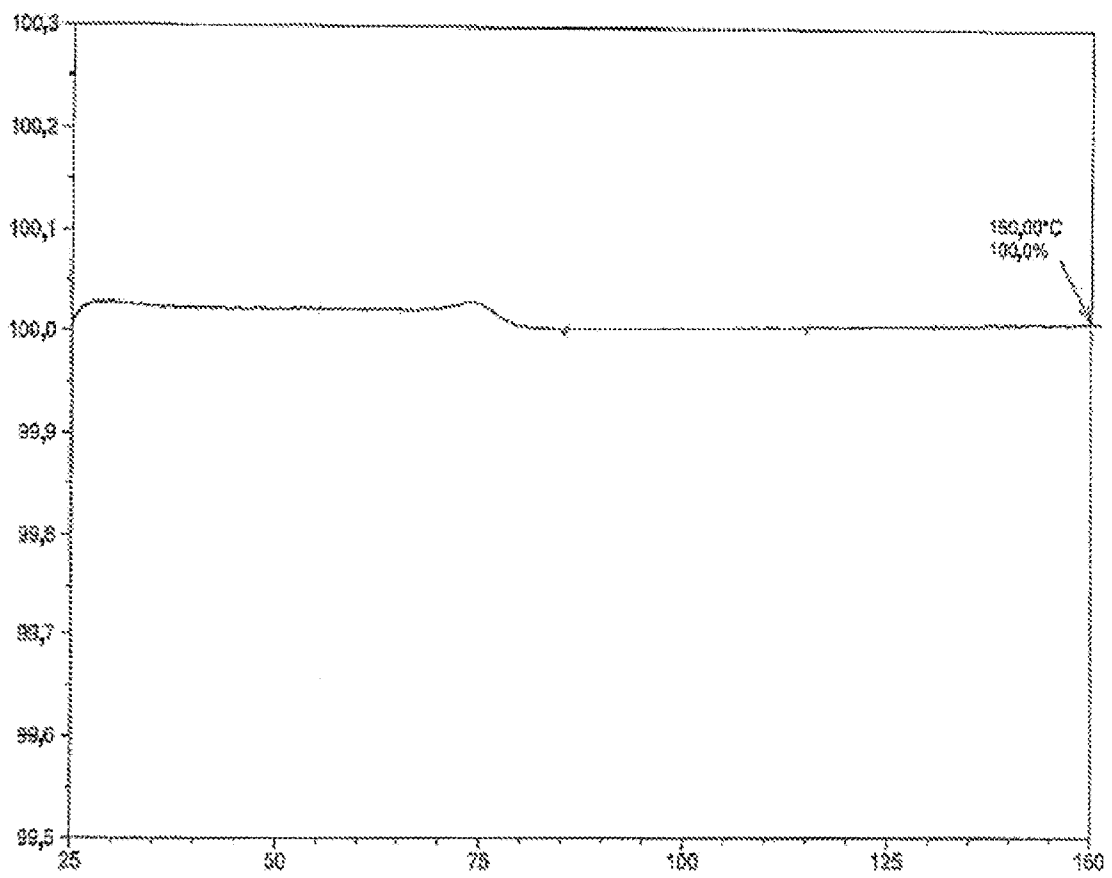


FIG. 13A

Gráfico de solubilidad de AbiDec en aceite de maíz frente al % de alcohol bencílico frente al % de benzoato de bencilo

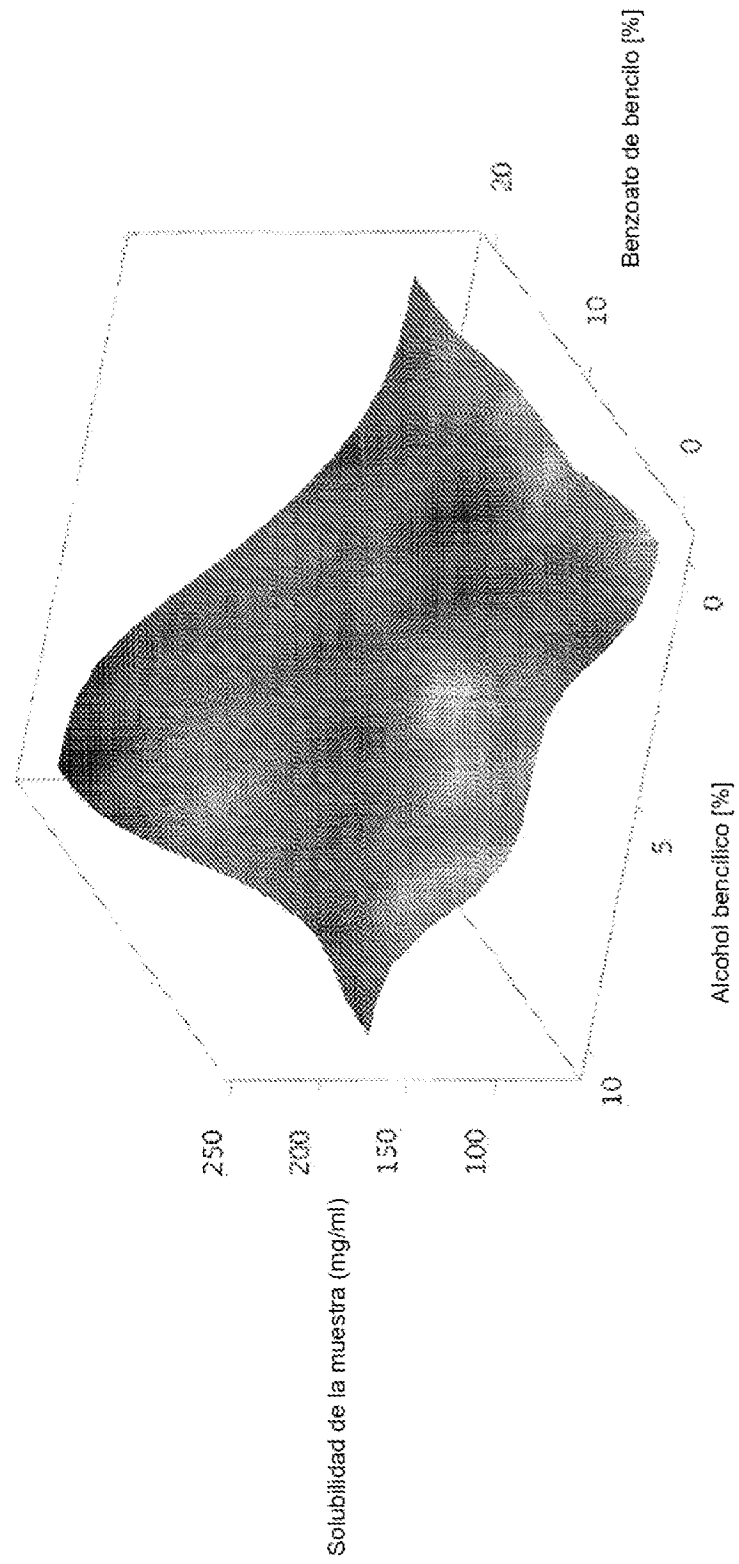


FIG. 13B

Gráfico de contorno de la solubilidad del decanoato de abiraterona en aceite de maíz frente a [alcohol bencílico] y [benzoato de bencilo]

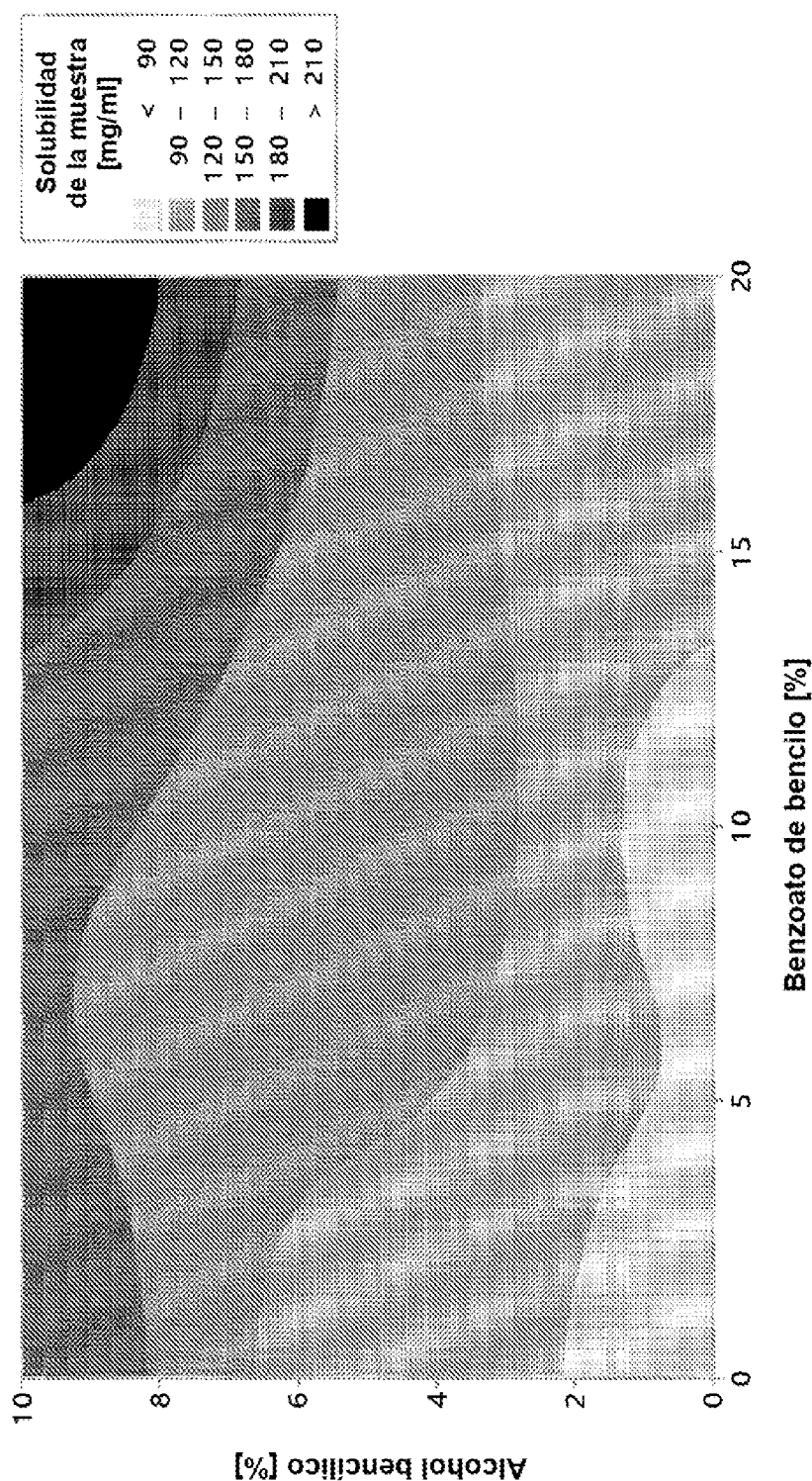


FIG. 13C

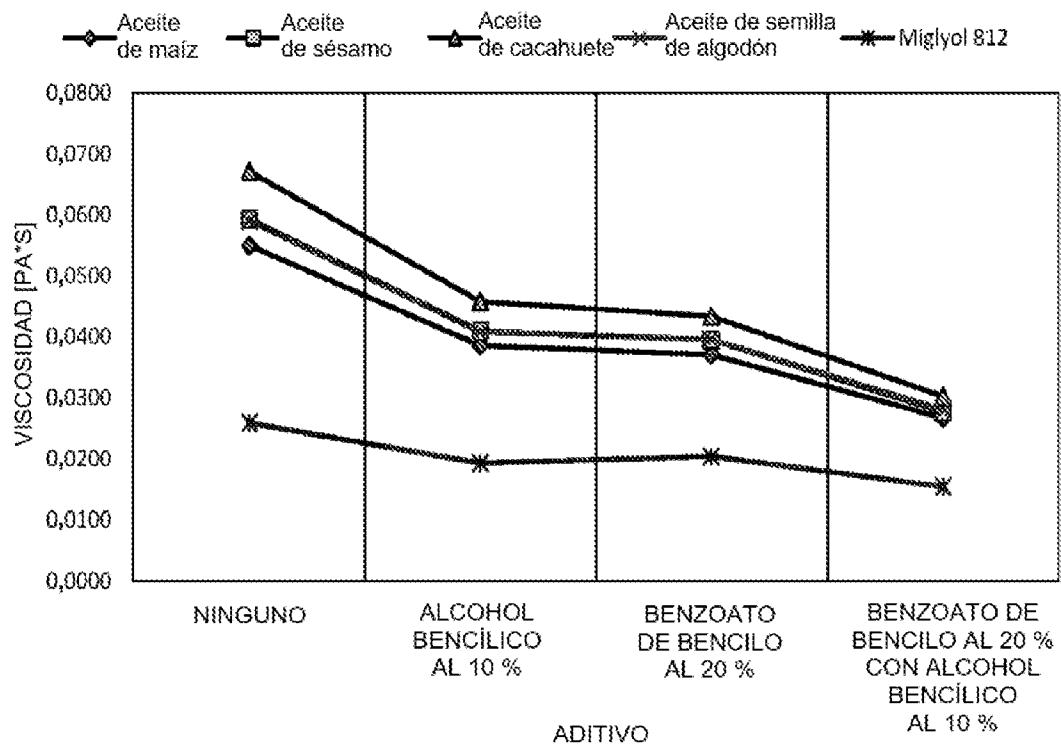


FIG. 13D

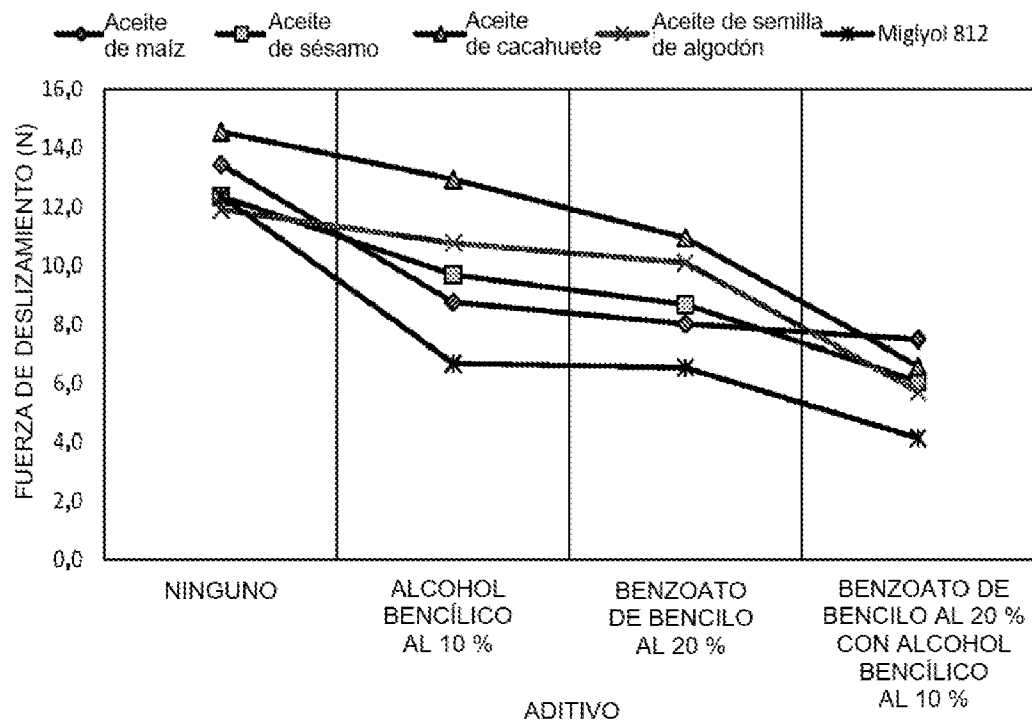


FIG. 13E

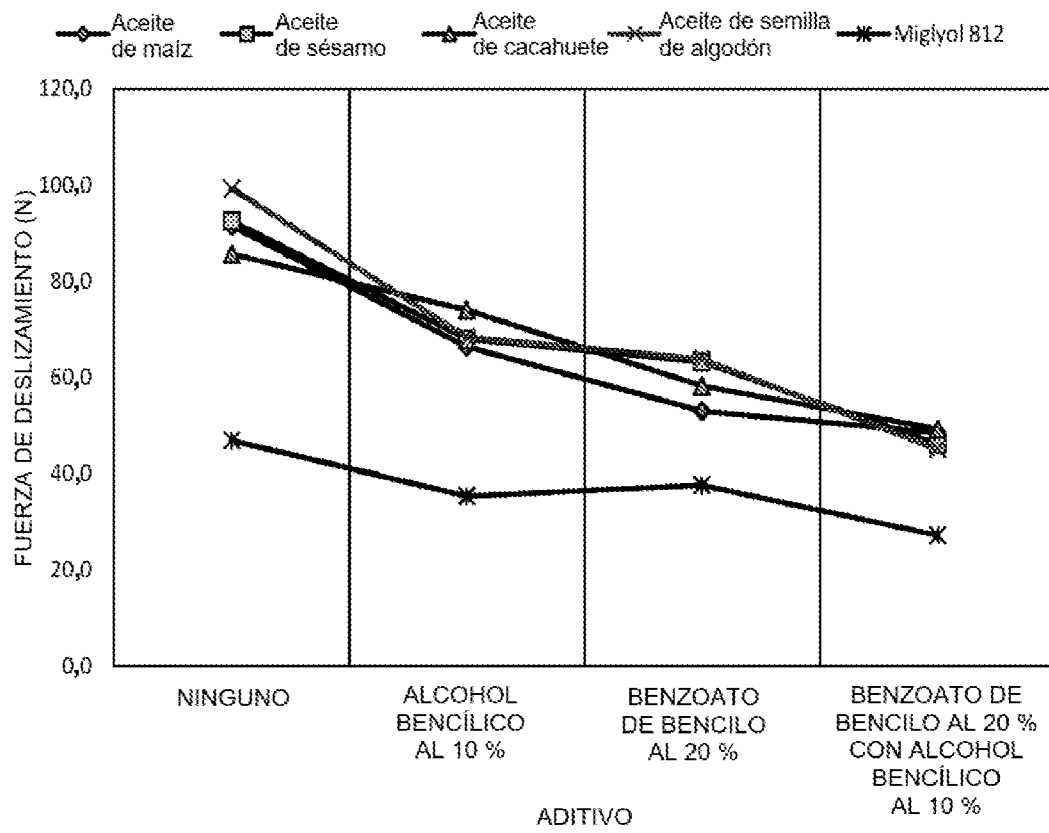


FIG. 14A

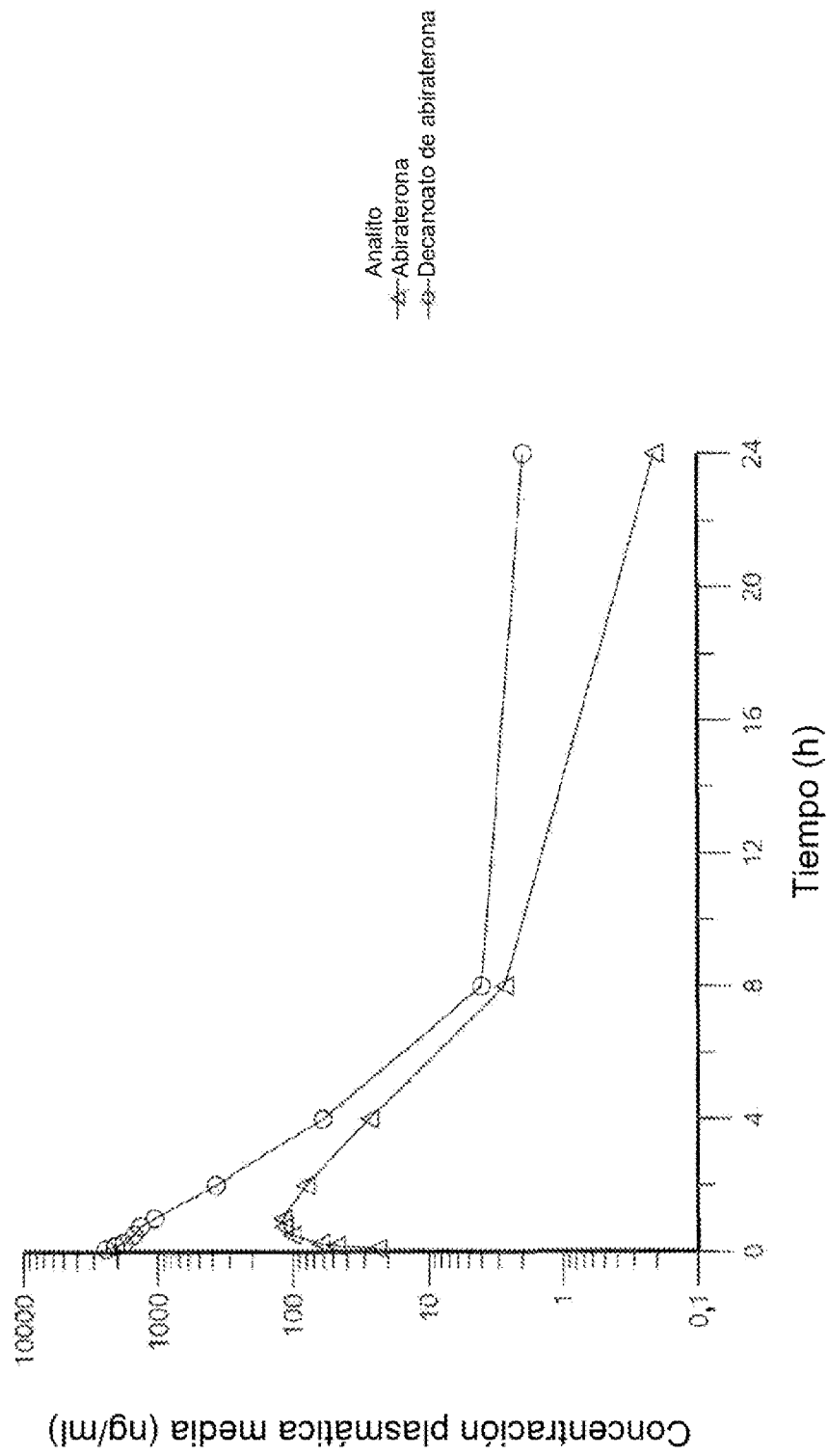


FIG. 14B

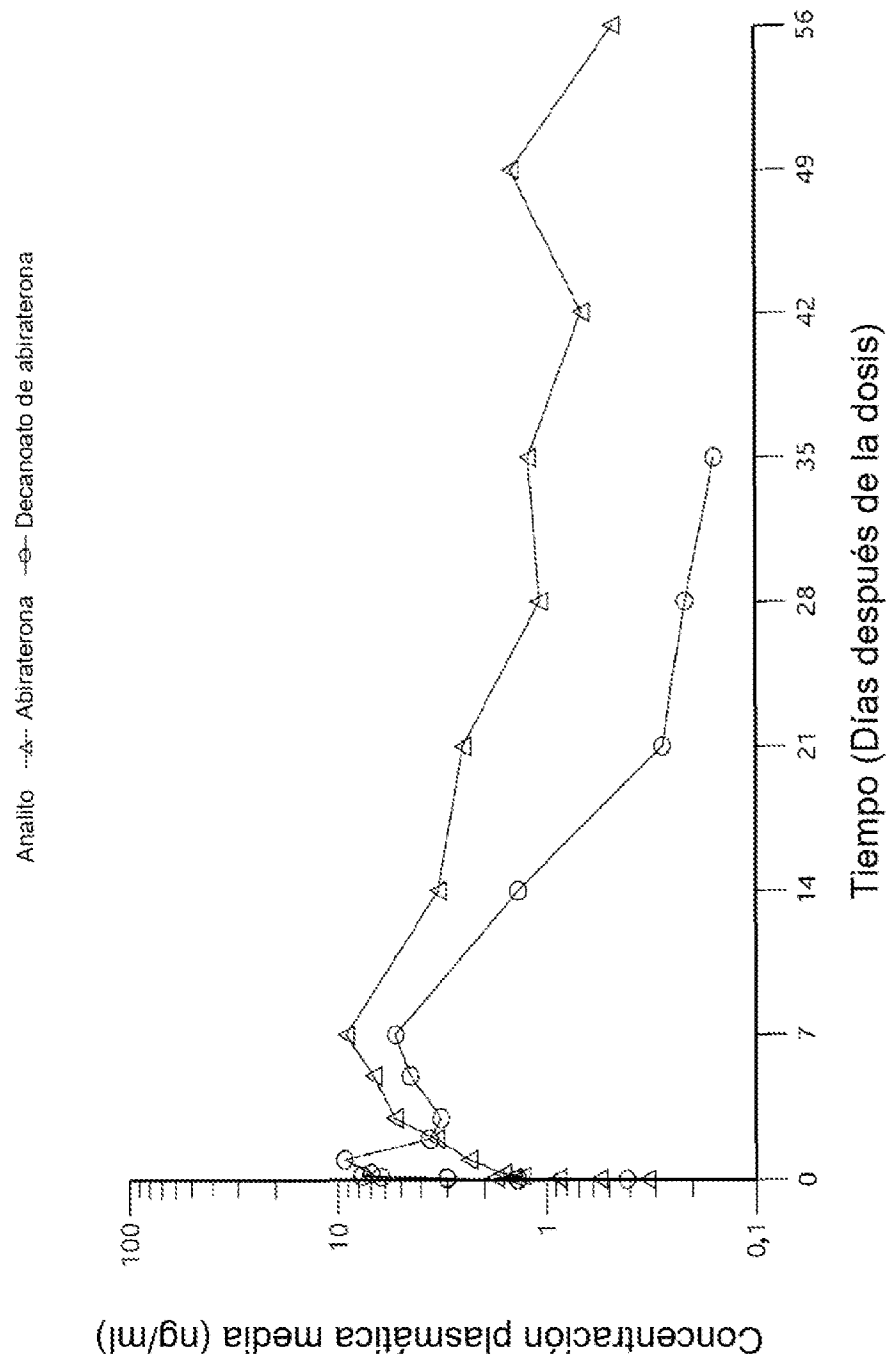


FIG. 14C

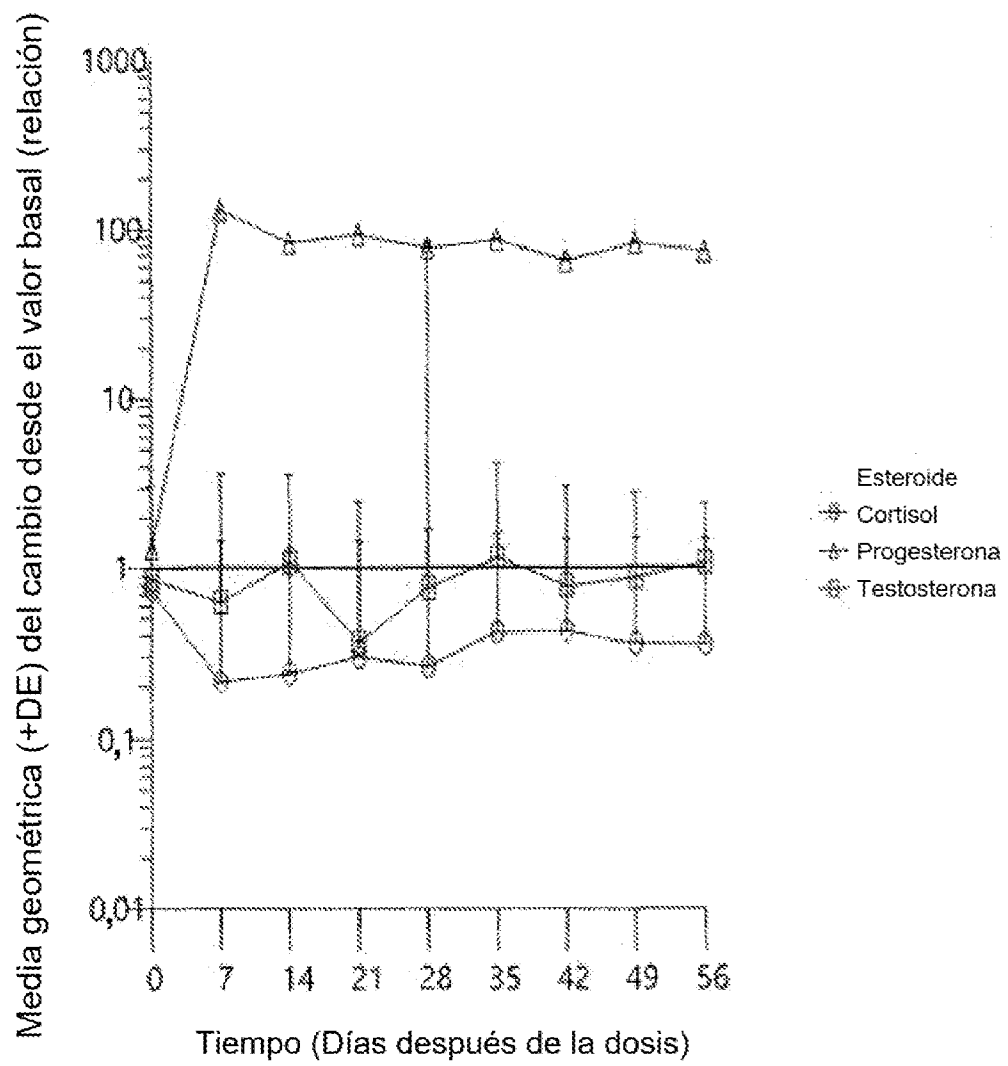


FIG. 14D

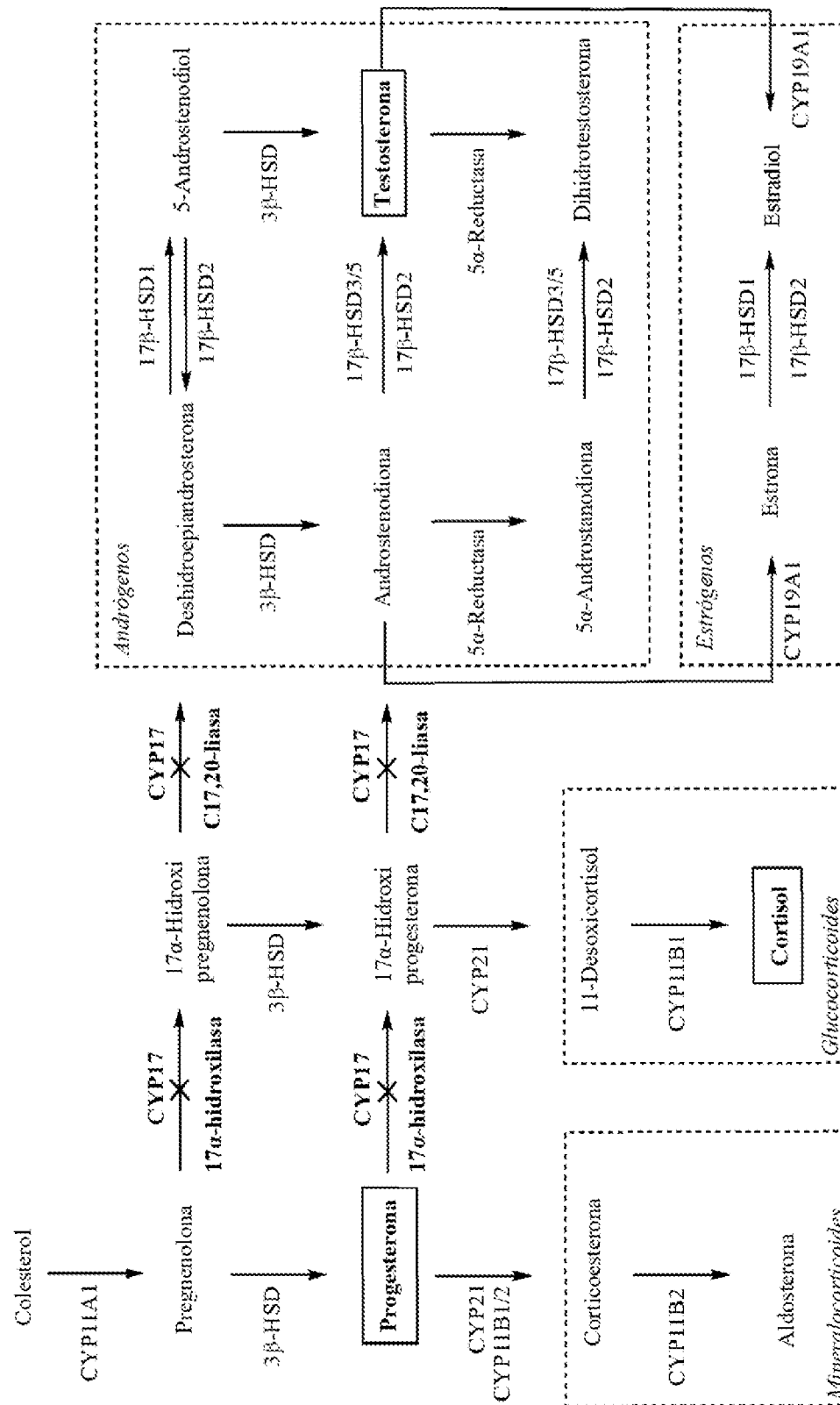


FIG. 14E

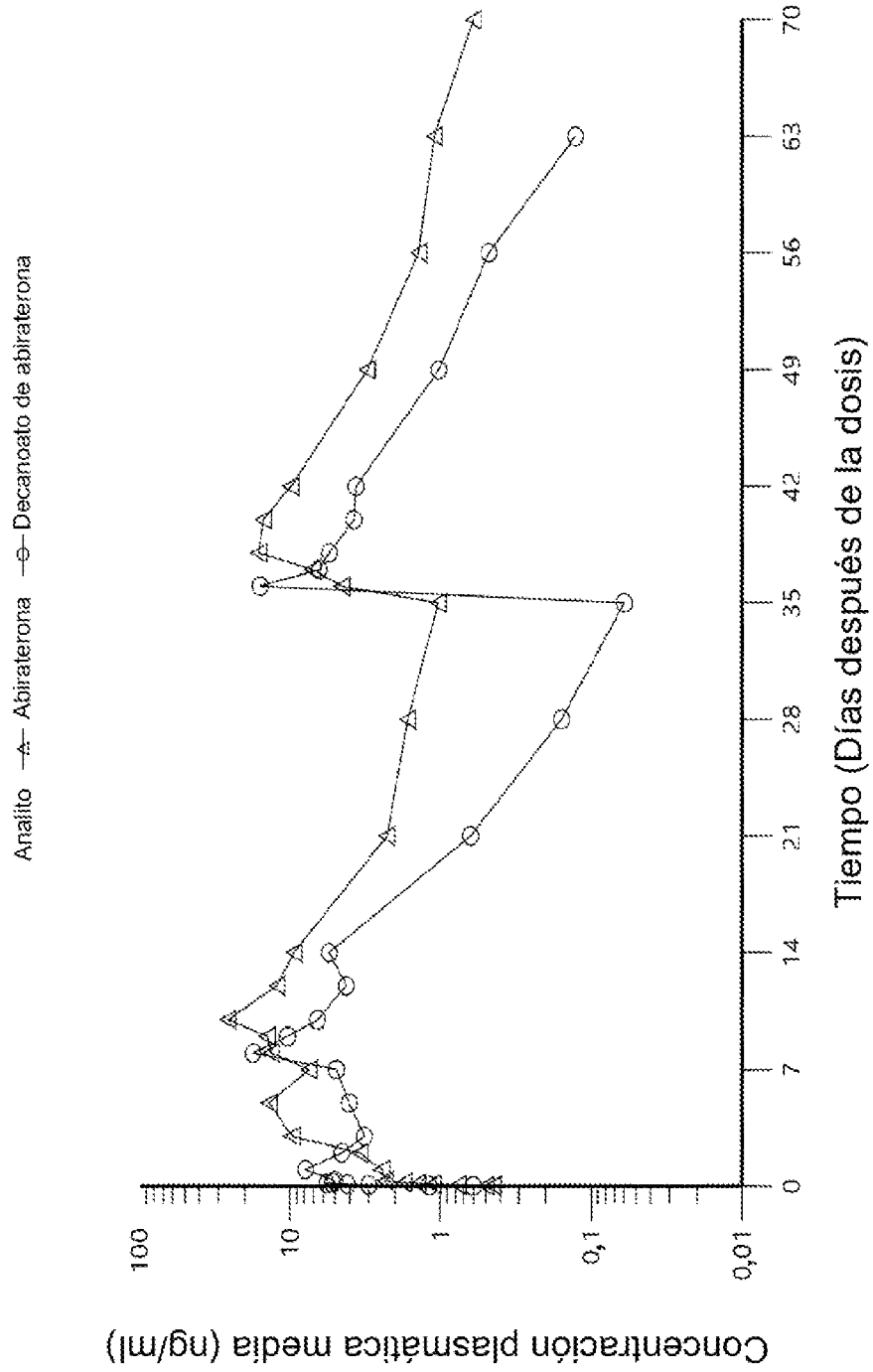


FIG. 14F

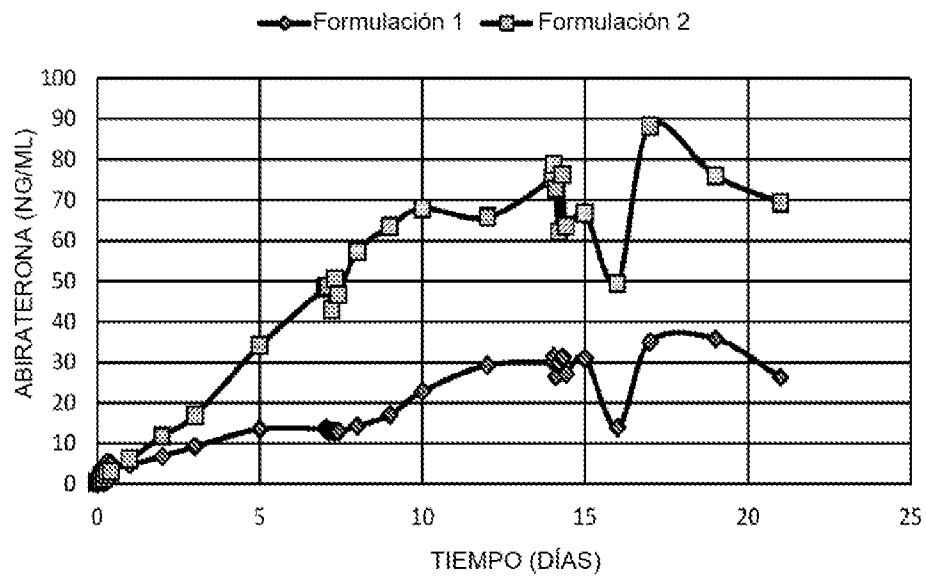


FIG. 15A

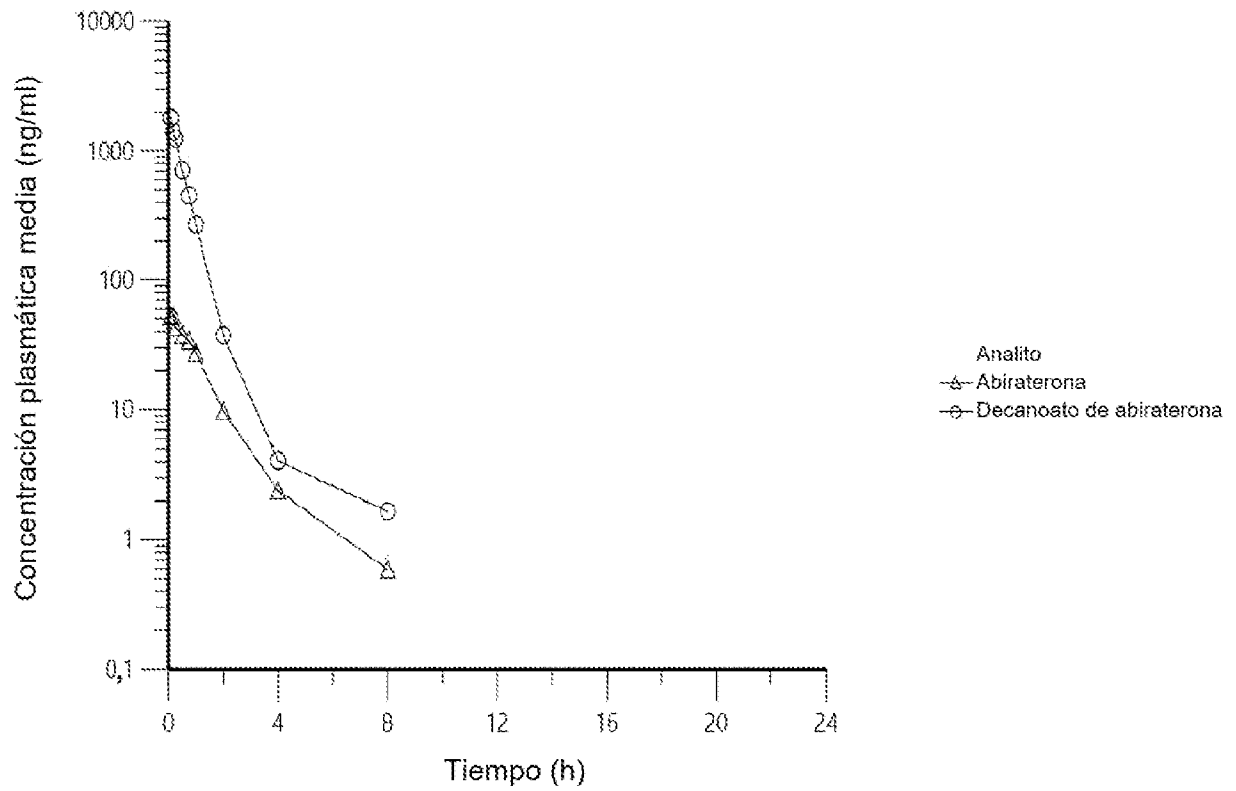


FIG. 15B

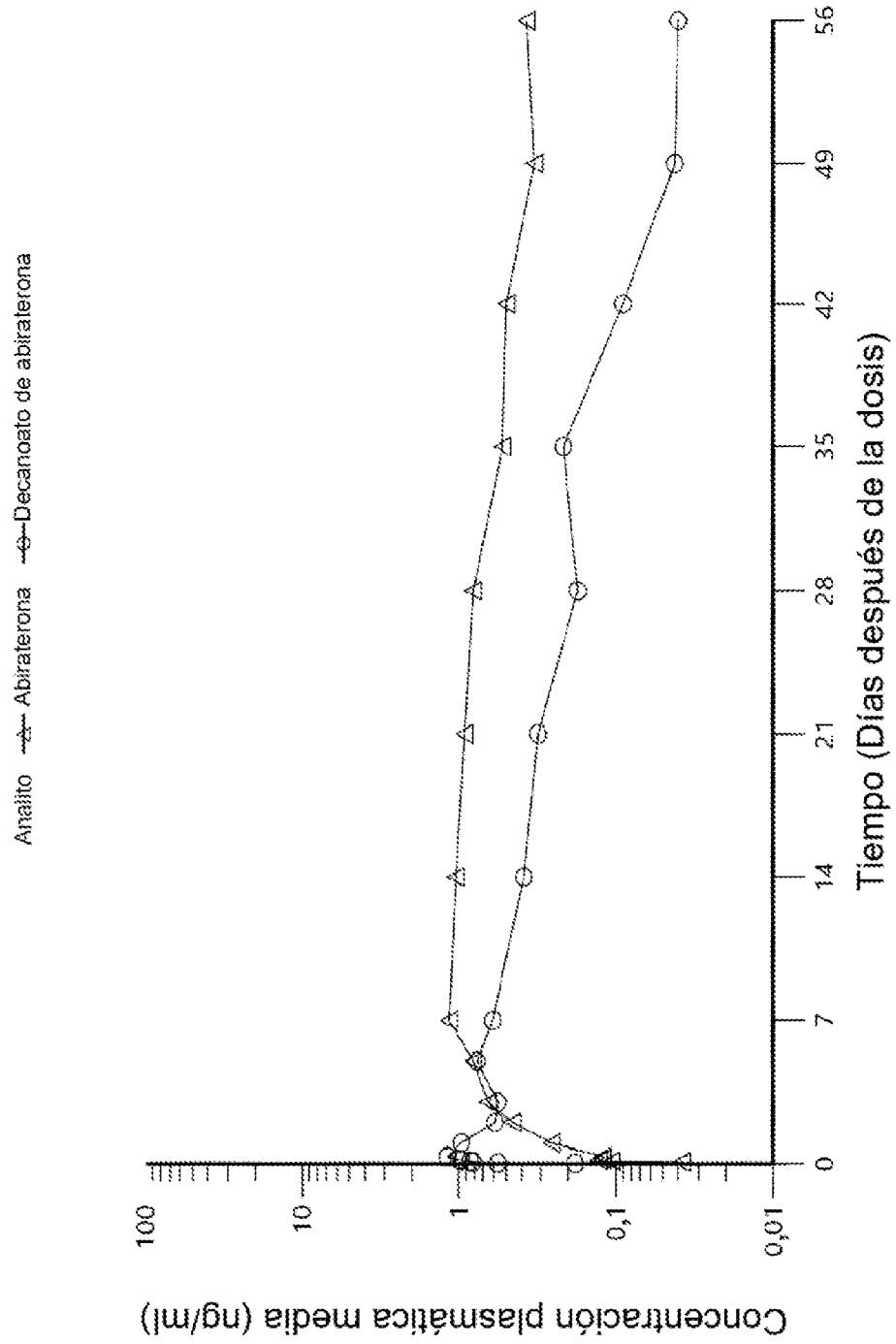


FIG. 15C

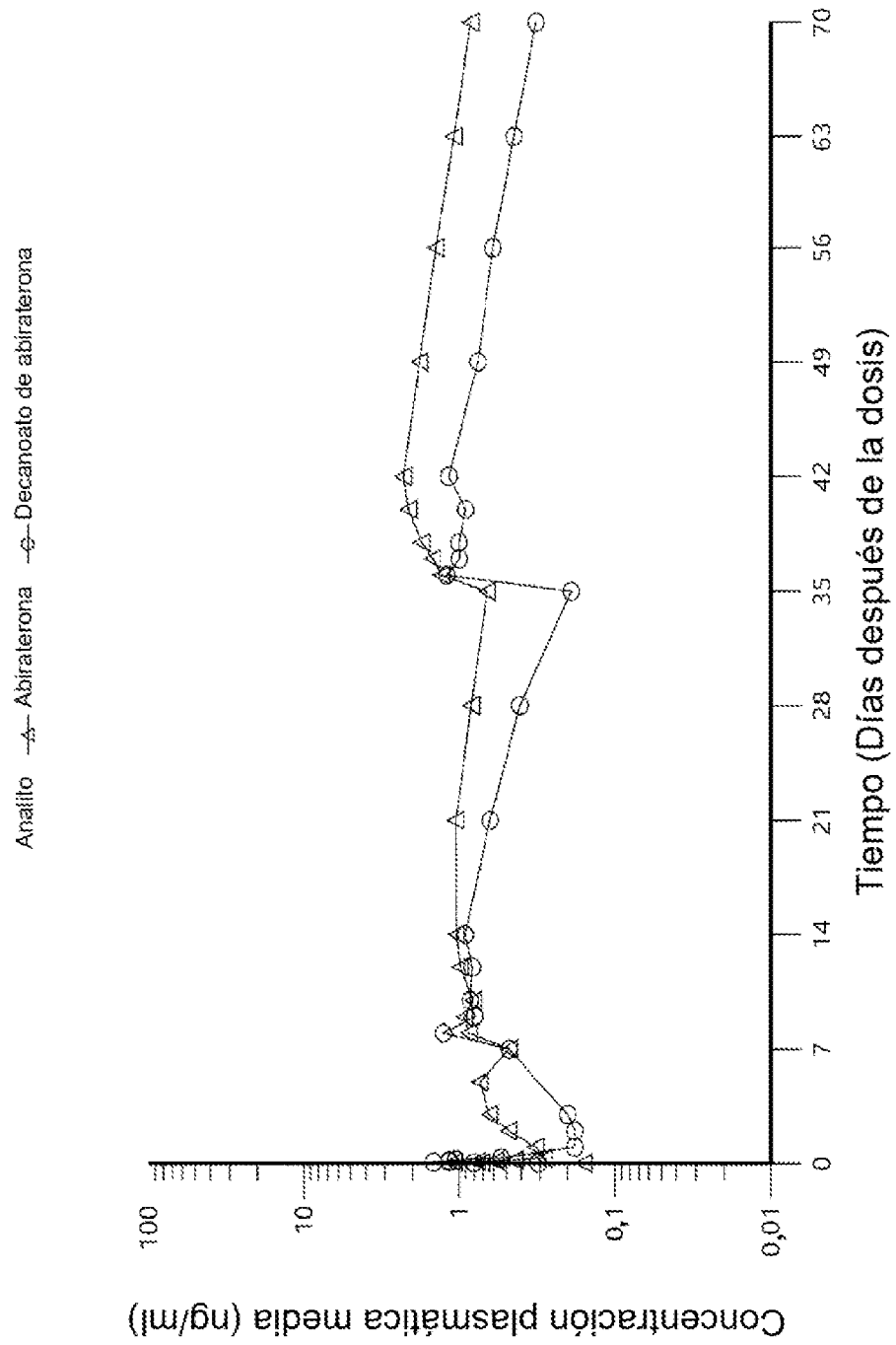


FIG. 16A

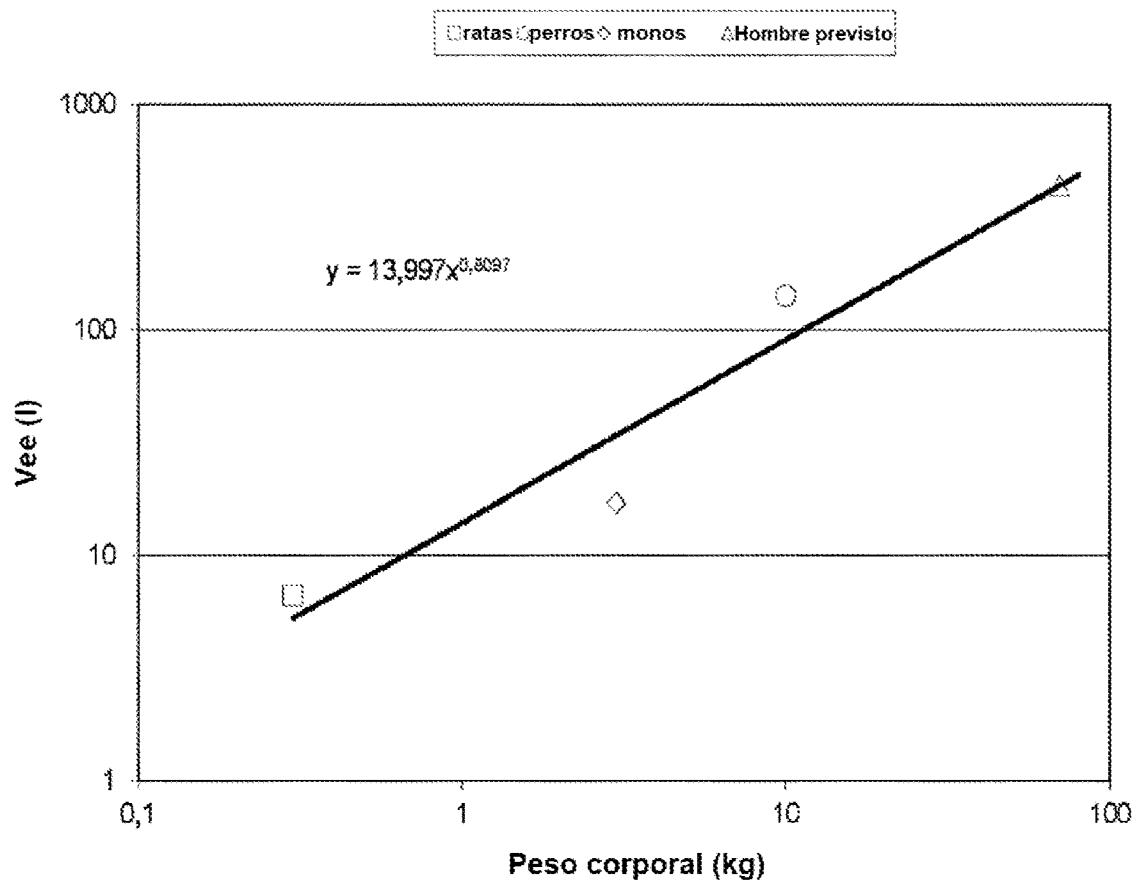


FIG. 16B

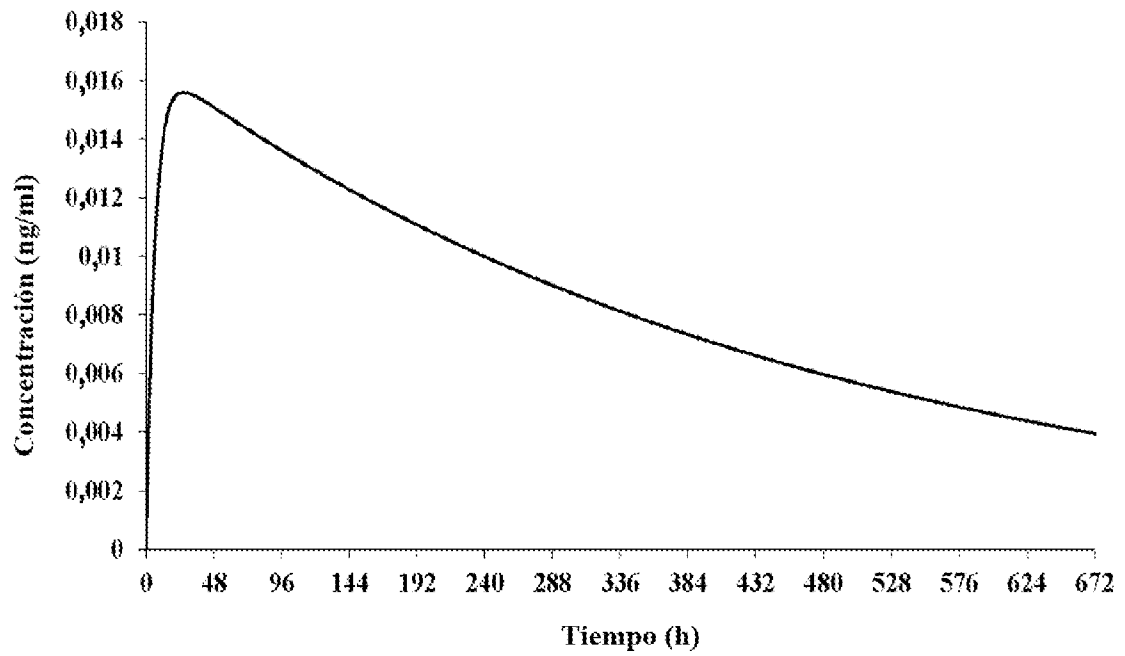


FIG. 16C

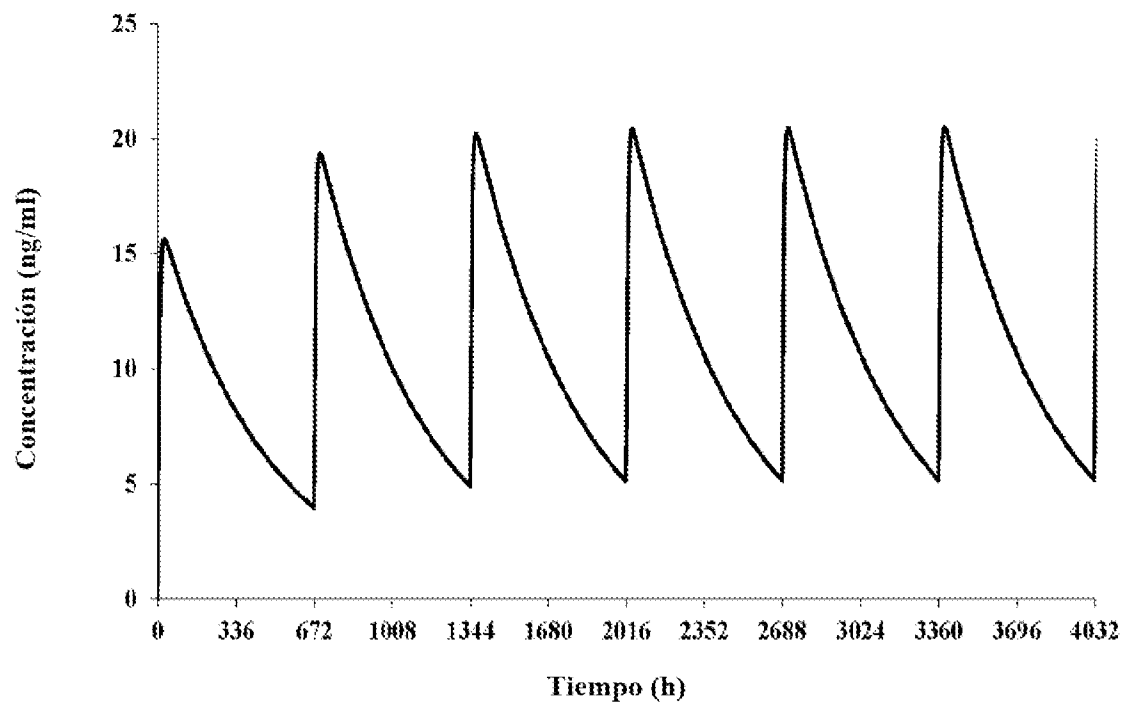


FIG. 16D

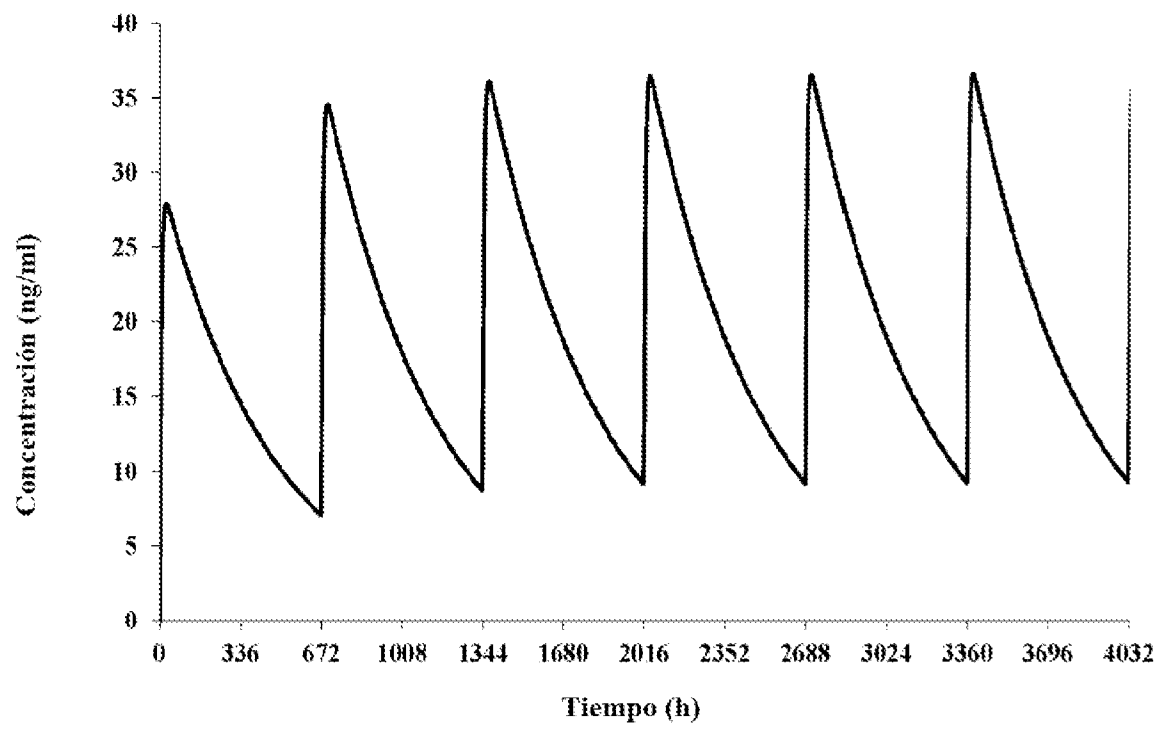


FIG. 17A

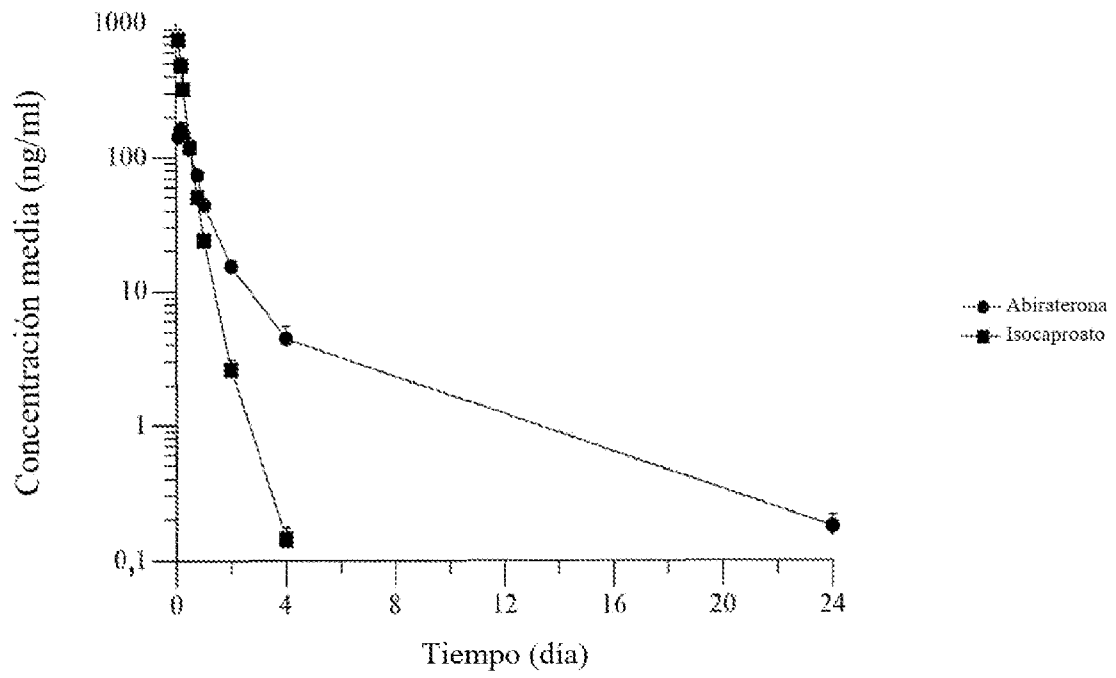


FIG. 17B

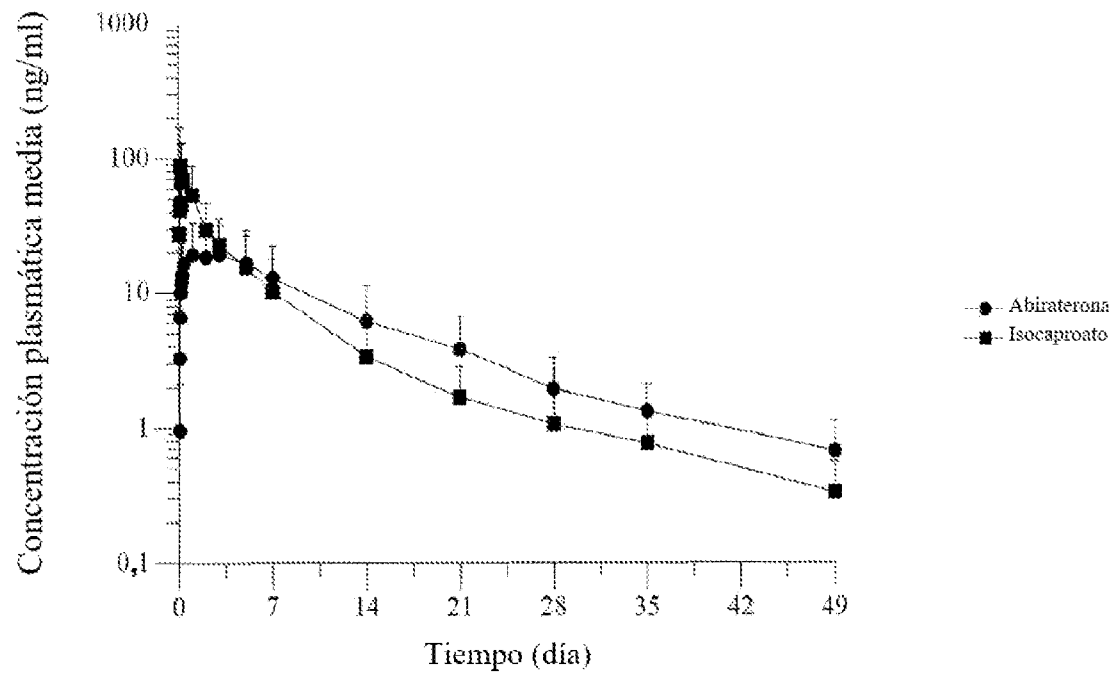


FIG. 17C

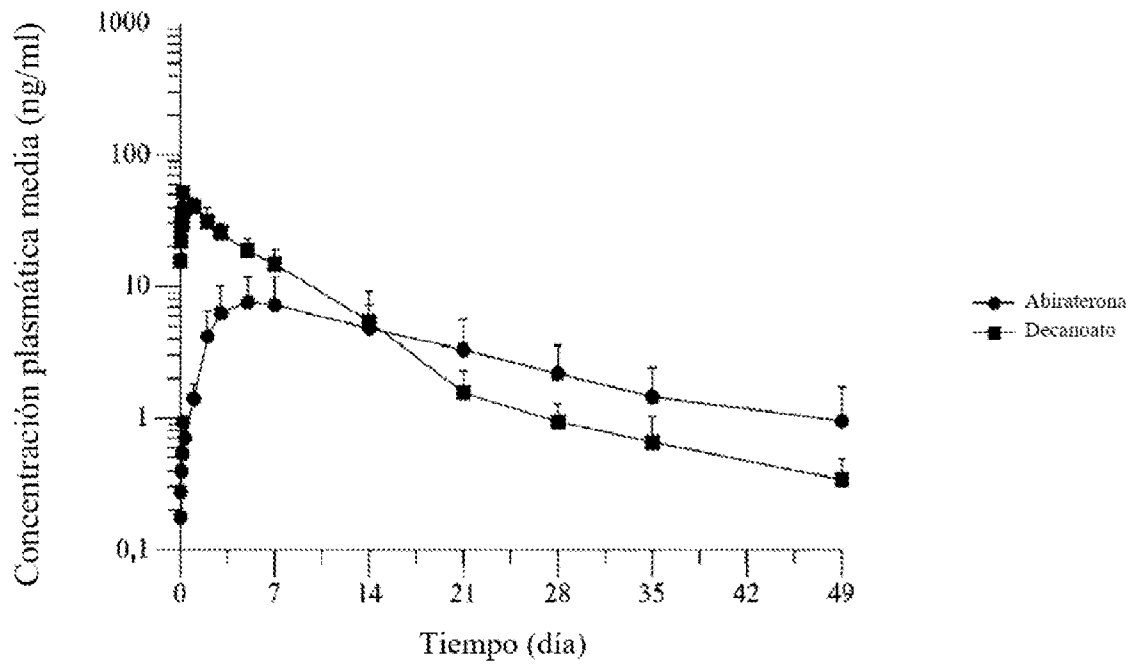


FIG. 17D

