

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 853**

51 Int. Cl.:

A61P 5/28	(2006.01)	A61K 31/573	(2006.01)
A61P 5/44	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
A61K 9/14	(2006.01)		
A61K 9/20	(2006.01)		
A61K 31/58	(2006.01)		
C07J 43/00	(2006.01)		
A61K 9/16	(2006.01)		
A61P 13/08	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014** **E 19173089 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024** **EP 3578266**

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

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361789141 P
27.09.2013 US 201361883941 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2024

73 Titular/es:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED
(100.0%)
Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express
Highway, Goregaon (E)
Mumbai Maharashtra 400 063, IN

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 986 853 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación de acetato de abiraterona

Campo de la divulgación

La presente divulgación se refiere a métodos para producir partículas de acetato de abiraterona utilizando procesos de molienda en seco, así como a composiciones que comprenden acetato de abiraterona, medicamentos producidos utilizando acetato de abiraterona y a métodos de tratamiento utilizando una cantidad terapéuticamente eficaz de acetato de abiraterona administrada mediante dichos medicamentos.

Antecedentes

La escasa biodisponibilidad oral es un problema significativo que se encuentra en el desarrollo de composiciones terapéuticas, en particular aquellas composiciones que contienen un fármaco poco soluble en agua a pH fisiológico. La biodisponibilidad oral de un fármaco es el grado de absorción del fármaco en el torrente sanguíneo después de su administración oral. Muchos factores afectan a la biodisponibilidad oral, incluyendo la forma de dosificación y la solubilidad y velocidad de disolución del fármaco.

En aplicaciones terapéuticas, los fármacos poco solubles en agua tienden a ser eliminados del tracto gastrointestinal, antes de ser completamente absorbidos por la circulación. También tienden a absorberse lentamente, lo que puede dar lugar a un inicio lento del efecto terapéutico. Además, los fármacos poco solubles en agua tienden a ser desaconsejados o incluso inseguros para la administración intravenosa debido al riesgo de que las partículas del fármaco bloqueen el flujo sanguíneo a través de los capilares.

Se sabe que el aumento de la velocidad de disolución de fármacos poco solubles aumentará, en muchos casos, la velocidad y extensión de su absorción oral. También se sabe que la velocidad de disolución de un fármaco en partículas aumentará al aumentar el área superficial. Una forma de aumentar el área superficial es reducir el tamaño de partícula. En consecuencia, se han estudiado métodos para fabricar fármacos finamente divididos o dimensionados con vistas a aumentar el área superficial y las velocidades de disolución de partícula de fármaco utilizadas en composiciones farmacéuticas.

La abiraterona ((3 β)-17-(piridin-3-il) androsta-5, 16-dien-3-ol; # CAS: 154229-19-3; fórmula: C₂₄H₃₁NO; Peso Mol.: 349.5 g/mol) es un inhibidor del CYP17 y, por tanto, interfiere en la síntesis de andrógenos en los testículos, las glándulas suprarrenales y el tejido tumoral de la próstata. El acetato de abiraterona (17-(3-Piridil)androsta-5, acetato; número CAS 154229-18-2), un profármaco de la abiraterona, está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. El acetato de abiraterona se considera poco soluble en agua.

Los comprimidos de Zytiga® (250 mg) están aprobados en los Estados Unidos en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. La información de prescripción de comprimidos de Zytiga® recomienda 1,000 mg (4 comprimidos x250 mg) administrados por vía oral una vez al día en combinación con prednisona (5 mg) administrada por vía oral dos veces al día. La aprobación europea es para la administración en combinación con prednisona o prednisolona. La información de prescripción indica que Zytiga® debe tomarse con el estómago vacío y que no deberían ingerirse alimentos durante al menos dos horas antes de tomar la dosis y durante y al menos una hora después de tomarla. La información de prescripción explica que a una dosis de 1,000 mg diarios en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, los valores en estado estacionario (media $\pm$ DE) de C_{máx} fueron 226 $\pm$ 178 ng/mL y de AUC fueron 1173 $\pm$ 690 ng.hr/mL. Un estudio cruzado de dosis única (1000 mg) de Zytiga en sujetos sanos descubrió que la exposición sistémica de abiraterona aumenta cuando Zytiga® se administra con alimentos. Específicamente, C_{máx} y el AUC_{0- ∞} de abiraterona fueron aproximadamente 7 y 5 veces mayores, respectivamente, cuando Zytiga® se administró con una comida baja en grasa (7% de grasa, 300 calorías) y aproximadamente 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando Zytiga® se administró con una comida alta en grasa (57% de grasa, 825 calorías). Divulgado en el United Kingdom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) TABLE OF CONTENTS Background information", JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL N.V., (2011-01-01): (página 11, párrafos 2, 5; página 8, último párrafo): Composiciones de Zytiga que comprenden 1. Acetato de abiraterona como principio activo combinado con 2. monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, 3. povidona, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal. La preparación se realiza mediante (1) mezcla, (2) granulación, (3) Molienda en húmedo, (4) secado, (5) Molienda en seco, (6) Mezcla, (7) Lubricación, (8) compresión de comprimidos y (9) empaque.

Resumen

La presente divulgación presenta composiciones farmacéuticas, incluyendo formas de dosificación unitarias, que comprenden acetato de abiraterona en partículas finas como se define en las reivindicaciones y también divulgan, pero no reivindica, métodos para producir y utilizar dichas composiciones.

En diversas realizaciones, las partículas de acetato de abiraterona en las composiciones farmacéuticas tienen un tamaño medio de partícula, determinado sobre una base de volumen de partícula ($[D_{50}]$ o $D_{[50]}$ o $[D50]$), que se define en las reivindicaciones y es menor que un tamaño seleccionado del grupo que consiste en: 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400 nm, 300nm, 200nm. El $D_{[50]}$ es mayor que 100nm. En diversas realizaciones el $[D50]$ está entre: 1000nm y 100nm, 800nm y 100nm, 700nm y 100nm, 600nm y 100nm, 500nm y 100nm. El $D_{[4,3]}$ (diámetro medio del volumen) en diversas realizaciones está entre: 1000nm y 25nm, 1000nm y 100nm, 800nm y 100nm, 700nm y 100nm, 600nm y 100nm, 500nm y 100nm, 1000nm y 200nm, 900nm y 200nm, 800nm y 200nm, 700nm y 200nm. En diversas realizaciones el $[D90]$ ($[D_{90}]$ o $D_{[90]}$) está entre: 1000nm y 300nm, 1000nm y 400nm, 1000nm y 500nm, 1000nm y 600nm, 1000nm y 700nm o 1000nm y 800nm.

En las diversas realizaciones descritas en el presente documento, el $[D90]$ es menor que 1000nm o menor que 900nm. En algunas realizaciones el $[D_{90}]$ es 1000nm - 600nm, 900nm-600nm, 900nm-700nm o 900nm y 800nm.

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

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

En algunas realizaciones, las nanopartículas de acetato de abiraterona se preparan moliendo en seco el acetato de abiraterona con un compuesto de molienda fina que puede ser molido y un agente facilitador. Durante la molienda pueden estar presentes componentes adicionales y, en conjunto, los diversos componentes presentes durante la molienda (a excepción del acetato de abiraterona y los cuerpos de molienda) se denominan matriz de molienda fina. La molienda produce partículas de acetato de abiraterona de tamaño significativamente reducido dispersas en la matriz de molienda fina. Dado que todos los componentes de la matriz de molienda fina son farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse composiciones farmacéuticas utilizando la mezcla de acetato de abiraterona y matriz de molienda fina producida por la molienda. En algunos casos pueden añadirse componentes farmacéuticamente aceptables adicionales a la mezcla de acetato de abiraterona y matriz de molienda fina. En algunas realizaciones, la molienda en seco tiene lugar en presencia de cuerpos de molienda.

De acuerdo con la invención, el acetato de abiraterona se muele con uno o más compuestos de molienda fina que pueden ser molidos, seleccionados de monohidrato de lactosa o lactosa anhidra y manitol y uno o más agentes facilitadores seleccionados de lauril sulfato de sodio y povidona, como se define en las reivindicaciones. En algunos casos, el acetato de abiraterona se muele con monohidrato de lactosa y lauril sulfato de sodio.

En algunos casos, durante la molienda en seco, el acetato de abiraterona puede estar presente en 20-60% (p/p) la lactosa en hasta 80% (p/p) el manitol en hasta 80% (p/p) y la povidona y el lauril sulfato de sodio cada uno (o ambos) en 1-3% (p/p).

En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona se muele en seco en presencia de uno o más antioxidantes y/o uno o más agentes secuestrantes como se define en las reivindicaciones, (es decir, un agente que puede secuestrar iones, por ejemplo, iones metálicos) además de al menos un compuesto de molienda fina que puede ser molido y al menos un agente facilitador. Así, durante la molienda en seco pueden estar presentes uno o más de: hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido cítrico (por ejemplo, ácido cítrico anhidro) o mezclas de los mismos. En algunos casos, tanto al menos un antioxidante como al menos un agente secuestrante están presentes durante la molienda. Durante la molienda, el ácido ascórbico, el ácido fumárico, el ácido tartárico y el ácido cítrico (por ejemplo, ácido cítrico anhidro) pueden estar presentes en un 8% o menos en base p/p (por ejemplo, 5%-0.1%, 1%-0.1%, o 0.2% cada uno o en combinación) y el BHT y el BHA pueden estar presentes en un 0.5% o menos (por ejemplo, 0.5% - 0.01%, 0.1% - 0.08%, 0.08%-0.04%, o 0.05% cada uno o en combinación). Pueden añadirse uno o más antioxidantes adicionales y/o uno o más agentes secuestrantes adicionales al material molido, una vez finalizada la molienda.

La composición farmacéutica puede ser una forma de dosificación unitaria, como una cápsula o comprimido que contenga 10 - 400 mg de acetato de abiraterona (por ejemplo, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375 o 400 mg).

- 5 También se describe en el presente documento un método para tratar a un paciente, que comprende administrar una dosis diaria de 900mg a 50mg de acetato de abiraterona (por ejemplo, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 225, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50mg) en la forma de una composición farmacéutica descrita en el presente documento (por ejemplo, administrando una o más unidades de una forma de dosificación unitaria descrita en el presente documento, que comprende acetato de abiraterona). El paciente también puede ser tratado con un glucocorticoide como prednisona, prednisolona o dexametasona.
- 10 Alternativamente, el paciente puede ser tratado con metilprednisolona (por ejemplo, a 100 mg/día).

Las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

- 15 En algunos casos, para las formas de dosificación descritas en el presente documento, el $AUC_{0-\infty}$ para una dosis única de una forma de dosificación descrita en el presente documento, cuando se administra con una comida baja en grasa (7% de grasa, 300 calorías) es 4 veces o menos (3 veces o menos, 2 veces o menos, 1.5 veces o menos) mayor que cuando se administra en estado de ayuno.

- 20 En algunos casos, para las formas de dosificación descritas en el presente documento, el $AUC_{0-\infty}$ para una dosis única de una forma de dosificación descrita en el presente documento, cuando se administra con una comida alta en grasa (57% de grasa, 825 calorías) es 8 veces o menos (7 veces o menos, 5 veces o menos, 3 veces o menos, 2 veces o menos, 1.5 veces o menos) mayor que cuando se administra en estado de ayuno.

- 25 En algunos casos, para las formas de dosificación descritas en el presente documento, la variación de $C_{máx}$ para una dosis única de una forma de dosificación descrita en el presente documento, cuando se administra con una comida baja en grasa (7% de grasa, 300 calorías) es 6 veces o menos (5 veces o menos o 4 veces o menos, 3 veces o menos, 2 veces o menos, 1.5 veces o menos) mayor que cuando se administra en estado de ayuno.

- 30 En algunos casos, para una dosis única de una forma de dosificación descrita en el presente documento, la variación de $C_{máx}$, cuando se administra con una comida alta en grasa (57% de grasa, 825 calorías) es 15 veces o menos (13 veces o menos, 11 veces o menos, 9 veces o menos o 7 veces o menos, 5 veces o menos, 3 veces o menos, 2 veces o menos, 1.5 veces o menos) mayor que cuando se administra en estado de ayuno.

- 35 La velocidad de disolución de un comprimido que contiene 100mg de acetato de abiraterona (o una porción de 100mg de acetato de abiraterona de un comprimido que contiene más de 100mg de acetato de abiraterona, por ejemplo, la mitad de un comprimido que contiene 200mg), cuando se prueba en 900 ml de amortiguador de fosfato con pH 4.5 (0.1% de SLS) utilizando el USP Apparatus II a 75 rpm, es tal que al menos el 90% o al menos el 95% del acetato de abiraterona se disuelve en 20 min o menos (por ejemplo, 19 min o menos, 18 min o menos, 17 min o menos, 16 min o menos, 15 min o menos, 14 min o menos, 13 min o menos, 11 min o menos, 9 min o menos). En los casos en que el comprimido contenga más o menos de 100mg de acetato de abiraterona, la velocidad de disolución indicada corresponde a una fracción de un comprimido más grande (o múltiplo de un comprimido más pequeño) que proporcione 100mg de acetato de abiraterona.)

- 40 En algunos casos, al menos el 90% o al menos el 95% del acetato de abiraterona se disuelve en 20 min o menos (por ejemplo, 19 min o menos, 18 min o menos, 17 min o menos, 16 min o menos, 15 min o menos, 14 min o menos, 13 min o menos, 11 min o menos, 9 min o menos) después del almacenamiento a 4 semanas o más (por ejemplo, 8 semanas o 12 semanas) a 25°C a 60% de HR. En algunos casos, al menos el 95% del acetato de abiraterona se disuelve en 15 minutos o menos (por ejemplo, 14 minutos o menos, 13 minutos o menos, 11 minutos o menos, 9 minutos o menos) después de un almacenamiento de 3 semanas o más (por ejemplo, 6 semanas o 9 semanas) a 40°C a 75% de HR. También en este caso, cuando el comprimido contiene más o menos de 100mg de acetato de abiraterona, la velocidad de disolución indicada corresponde a una fracción de un comprimido más grande (o múltiplo de un comprimido más pequeño) que proporcione 100mg de acetato de abiraterona.)

- 50 En ciertas realizaciones, en pruebas farmacocinéticas comparativas con Zytiga®, una composición de acetato de abiraterona de la divulgación muestra menos variabilidad que la composición convencional. Así, en algunas realizaciones, el coeficiente de variación observado para una composición farmacéutica descrita en el presente documento en una o más de $C_{máx}$, $AUC(0-t)$ y $AUC(0-\infty)$ será menor que 50%, menor que 40%, menor que 30%, menor que 25% o menor que 20%. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en
- 55 el presente documento muestra menos variabilidad en la concentración plasmática media en cualquier punto de tiempo dado después de la administración respecto a, por ejemplo, Zytiga®.

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

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

Matrices de molienda adicionales y agentes facilitadores

En otra realización, la matriz de molienda fina es un material único o una mezcla de dos o más materiales en cualquier proporción. En algunas realizaciones, el material único o una mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste en: manitol, sorbitol, Isomalt, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, arabitól, ribitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa y maltodextrinas. En algunas realizaciones, el material único o la mezcla de dos o más materiales se selecciona del grupo que consiste en: dextrina, Inulina, dextratos, polidextrosa, almidón, harina de trigo, harina de maíz, harina de arroz, almidón de arroz, harina de tapioca, almidón de tapioca, harina de patata, almidón de patata, otras harinas y almidones, leche en polvo, leche desnatada en polvo, otros sólidos y derivados de la leche, harina de soja, harina de soja u otros productos de soja, celulosa, celulosa microcristalina, materiales comezclados a base de celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado (o parcialmente gelatinizado), HPMC, CMC, HPC, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido succínico, citrato de sodio, tartrato de sodio, malato de sodio, ascorbato de sodio, citrato de potasio, tartrato de potasio, malato de potasio, acetato de sodio, ascorbato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, cloruro de amonio, sal de Glauber, carbonato de amonio, bisulfato de sodio, sulfato de magnesio, alumbre de potasio, cloruro de potasio, hidrogenosulfato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxidos cristalinos, hidrogenocarbonatos, cloruro de amonio, clorhidrato de metilamina, bromuro de amonio, sílice, sílice térmica, alúmina, dióxido de titanio, talco, tiza, mica, caolín, bentonita, hectorita, trisilicato de magnesio, materiales a base de arcilla o silicatos de aluminio, lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetostearyl sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de sodio de N-lauroilsarcosina, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188, poloxámero 338, poloxámero 407 polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 estearil éter, polioxil 10 estearil éter, polioxil 20 cetil éter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polioxil 35 aceite de ricino, polioxil 40 aceite de ricino, polioxil 60 aceite de ricino, polioxil 100 aceite de ricino, polioxil 200 aceite de ricino, polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado, polioxil 60 aceite de ricino hidrogenado, polioxil 100 aceite de ricino hidrogenado, polioxil 200 aceite de ricino hidrogenado, cetostearyl alcohol, hidroxiestearato de macrogel 15, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, palmitato de sacarosa, estearato de sacarosa, distearato de sacarosa, laurato de sacarosa, ácido glicocólico, glicolato de sodio, ácido cólico, colato de sodio, desoxicolato de sodio, ácido desoxicólico, taurocolato de sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soja, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de lignosulfonato, dodecibencenosulfonato de calcio, dodecibencenosulfonato de sodio, naftensulfonato de diisopropilo, diestearato de eritritol, condensado de naftalensulfonato formaldehído, etoxilato de nonilfenol (poe-30), etoxilato de triestirilfenol, polioxietileno (15) alquilaminas de sebo, alquilnaftaleno sulfonato de sodio, condensado de alquilnaftalenosulfonato de sodio, alquilbencenosulfonato de sodio, isopropilnaftaleno sulfonato de sodio, metilnaftaleno formaldehído sulfonato de sodio, n-butil naftaleno sulfonato de sodio, etoxilato de tridecilalcohol (poe-18), éster fosfato de isodecanol trietanolamina, éster triestirilfosfato de trietanolamina, sulfato etoxilato de triestirilfenol, bis(2-hidroxietil) alquilaminas de sebo.

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

p/p, 10 -30 % p/p, 10 -20 % p/p, 20 - 40 % p/p, o 20 - 30 % p/p o si el segundo o subsiguiente material es un tensioactivo o un polímero soluble en agua, la concentración se selecciona entre 0.1 -10 % p/p, 0.1 -5 % p/p, 0.1 -2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p, 0.1 -1 %, 0.5 -5% p/p, 0.5 -3% p/p, 0.5 -2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 -1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 -1% y 1% p/p.

- 5 En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona se muele en presencia de uno o más de monohidrato de lactosa, lactosa anhidra y manitol de acuerdo con las reivindicaciones;

(a) monohidrato de lactosa o monohidrato de lactosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: xilitol; lactosa anhidra; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; citrato trisódico dihidratado; ácido D,L-Málico; pentanosulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice pirógena Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 y C18; polivinilpirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij Brij 76700, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 407, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 338, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de Lignosulfonato; Dodecibencenosulfonato de Calcio (Ramificado); naftalenosulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecibenceno sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Formaldehído Naftalensulfonato; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Triestirilfenol, Ácido Libre; Polioxietileno (15) alquilaminas de sebo; alquilnaftaleno sulfonato de sodio; condensado de alquilnaftaleno sulfonato de sodio; alquilbenceno sulfonato de sodio; isopropilnaftaleno sulfonato de sodio; Metilnaftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de sodio de n-butilnaftaleno sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster fosfato de isodecanol Trietanolamina; éster triestirilfosfato de Trietanolamina; Sulfato Etoxilato de Triestirilfenol; Bis(2-hidroxietyl) alquilaminas de sebo.

(b) lactosa anhidra o lactosa anhidra combinada con al menos un material seleccionado del grupo formado por: monohidrato de lactosa; xilitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; citrato trisódico dihidratado; ácido D,L-Málico; pentanosulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice pirógena Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 y C18; polivinilpirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 407, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 338, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de Lignosulfonato; Dodecibencenosulfonato de Calcio (Ramificado); naftalenosulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecibenceno sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Formaldehído Naftalensulfonato; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Triestirilfenol, Ácido Libre; Polioxietileno (15) alquilaminas de sebo; alquilnaftaleno sulfonato de sodio; condensado de alquilnaftaleno sulfonato de sodio; alquilbenceno sulfonato de sodio; isopropilnaftaleno sulfonato de sodio; Metilnaftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de sodio de n-butilnaftaleno sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster fosfato de isodecanol Trietanolamina; éster triestirilfosfato de Trietanolamina; Sulfato Etoxilato de Triestirilfenol; Bis(2-hidroxietyl) alquilaminas de sebo.

(c) manitol o manitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: monohidrato de lactosa; xilitol; lactosa anhidra; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; citrato trisódico dihidratado; ácido D,L-Málico; pentanosulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice pirógena Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 y C18; polivinilpirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 407, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 338, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de Lignosulfonato; Dodecibencenosulfonato de Calcio (Ramificado); naftalenosulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecibenceno sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Formaldehído Naftalensulfonato; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Triestirilfenol, Ácido Libre; Polioxietileno (15) alquilaminas de sebo; alquilnaftaleno sulfonato de sodio; condensado de alquilnaftaleno sulfonato de sodio; alquilbenceno sulfonato de sodio; isopropilnaftaleno sulfonato de sodio; Metilnaftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de sodio de n-butilnaftaleno sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster fosfato de isodecanol Trietanolamina; éster triestirilfosfato de Trietanolamina; Sulfato Etoxilato de Triestirilfenol; Bis(2-hidroxietyl) alquilaminas de sebo.

(d) Sacarosa o sacarosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; se divulgan además, pero no entran bajo el alcance de las reivindicaciones, las combinaciones con celulosa microcristalina; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín;

carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trisódico dihidratado; ácido D,L-Málico; pentanosulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice pirógena Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 y C18; polivinilpirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 407, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 338, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de Lignosulfonato; Dodecilbencenosulfonato de Calcio (Ramificado); naftalenosulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbenceno sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Formaldehído Naftalensulfonato; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Triestirilfenol, Ácido Libre; Polioxietileno (15) alquilaminas de sebo; alquilnaftaleno sulfonato de sodio; condensado de alquilnaftaleno sulfonato de sodio; alquilbenceno sulfonato de sodio; isopropilnaftaleno sulfonato de sodio; Metilnaftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de sodio de n-butilnaftaleno sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster fosfato de isodecanol Trietanolamina; éster triestirilfosfato de Trietanolamina; Sulfato Etoxilato de Triestirilfenol; Bis(2-hidroxietil) alquilaminas de sebo.

(e) Glucosa o glucosa combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; también se divulgan, pero no entran en el alcance de las reivindicaciones, las combinaciones con celulosa microcristalina; sacarosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trisódico dihidratado; ácido D,L-Málico; pentanosulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice pirógena Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 y C18; polivinilpirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 407, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 338, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de Lignosulfonato; Dodecilbencenosulfonato de Calcio (Ramificado); naftalenosulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbenceno sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Formaldehído Naftalensulfonato; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Triestirilfenol, Ácido Libre; Polioxietileno (15) alquilaminas de sebo; alquilnaftaleno sulfonato de sodio; condensado de alquilnaftaleno sulfonato de sodio; alquilbenceno sulfonato de sodio; isopropilnaftaleno sulfonato de sodio; Metilnaftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de sodio de n-butilnaftaleno sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster fosfato de isodecanol Trietanolamina; éster triestirilfosfato de Trietanolamina; Sulfato Etoxilato de Triestirilfenol; Bis(2-hidroxietil) alquilaminas de sebo.

(f) Cloruro de sodio o cloruro de sodio combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; se divulgan además, pero no entran en el alcance de las reivindicaciones, las combinaciones con celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trisódico dihidratado; ácido D,L-Málico; pentanosulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice pirógena Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 y C18; polivinilpirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 407, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 338, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de Lignosulfonato; Dodecilbencenosulfonato de Calcio (Ramificado); naftalenosulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbenceno sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Formaldehído Naftalensulfonato; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Triestirilfenol, Ácido Libre; Polioxietileno (15) alquilaminas de sebo; alquilnaftaleno sulfonato de sodio; condensado de alquilnaftaleno sulfonato de sodio; alquilbenceno sulfonato de sodio; isopropilnaftaleno sulfonato de sodio; Metilnaftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de sodio de n-butilnaftaleno sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster fosfato de isodecanol Trietanolamina; éster triestirilfosfato de Trietanolamina; Sulfato Etoxilato de Triestirilfenol; Bis(2-hidroxietil) alquilaminas de sebo.

(g) xilitol o xilitol combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; se divulgan además, pero no entran en el alcance de las reivindicaciones, combinaciones con celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trisódico dihidratado; ácido D,L-Málico; pentanosulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice pirógena Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 y C18; polivinilpirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 407, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 338, lauril sulfato

de sodio y Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de Lignosulfonato; Dodecilbencenosulfonato de Calcio (Ramificado); naftalenosulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbenceno sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Formaldehído Naftalensulfonato; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Triestirilfenol, Ácido Libre; Polioxietileno (15) alquilaminas de sebo; alquilnaftaleno sulfonato de sodio; condensado de alquilnaftaleno sulfonato de sodio; alquilbenceno sulfonato de sodio; isopropilnaftaleno sulfonato de sodio; Metilnaftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de sodio de n-butilnaftaleno sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster fosfato de isodecanol Trietanolamina; éster triestirilfosfato de Trietanolamina; Sulfato Etoxilato de Triestirilfenol; Bis(2-hidroxietyl) alquilaminas de sebo.

(h) Ácido tartárico o ácido tartárico combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; se divulgan además, pero no entran en el alcance de las reivindicaciones, las combinaciones con celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; citrato trisódico dihidratado; ácido D,L-Málico; pentanosulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice pirógena Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 y C18; polivinilpirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 407, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 338, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de Lignosulfonato; Dodecilbencenosulfonato de Calcio (Ramificado); naftalenosulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbenceno sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Formaldehído Naftalensulfonato; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Triestirilfenol, Ácido Libre; Polioxietileno (15) alquilaminas de sebo; alquilnaftaleno sulfonato de sodio; condensado de alquilnaftaleno sulfonato de sodio; alquilbenceno sulfonato de sodio; isopropilnaftaleno sulfonato de sodio; Metilnaftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de sodio de n-butilnaftaleno sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster fosfato de isodecanol Trietanolamina; éster triestirilfosfato de Trietanolamina; Sulfato Etoxilato de Triestirilfenol; Bis(2-hidroxietyl) alquilaminas de sebo.

(i) celulosa microcristalina o celulosa microcristalina combinada con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; se divulgan además, pero no entran en el alcance de las reivindicaciones, combinaciones con xilitol; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trisódico dihidratado; ácido D,L-Málico; pentanosulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice pirógena Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 y C18; polivinilpirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 407, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 338, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de Lignosulfonato; Dodecilbencenosulfonato de Calcio (Ramificado); naftalenosulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbenceno sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Formaldehído Naftalensulfonato; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Triestirilfenol, Ácido Libre; Polioxietileno (15) alquilaminas de sebo; alquilnaftaleno sulfonato de sodio; condensado de alquilnaftaleno sulfonato de sodio; alquilbenceno sulfonato de sodio; isopropilnaftaleno sulfonato de sodio; Metilnaftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de sodio de n-butilnaftaleno sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster fosfato de isodecanol Trietanolamina; éster triestirilfosfato de Trietanolamina; Sulfato Etoxilato de Triestirilfenol; Bis(2-hidroxietyl) alquilaminas de sebo.

(j) Caolín combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; también se divulgan, pero no entran en el alcance de las reivindicaciones, las combinaciones con xilitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; talco; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trisódico dihidratado; ácido D,L-Málico; pentanosulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice pirógena Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 y C18; polivinilpirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 407, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 338, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de Lignosulfonato; Dodecilbencenosulfonato de Calcio (Ramificado); naftalenosulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecilbenceno sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Formaldehído Naftalensulfonato; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Triestirilfenol, Ácido Libre; Polioxietileno (15) alquilaminas de sebo; alquilnaftaleno sulfonato de sodio; condensado de alquilnaftaleno sulfonato de sodio; alquilbenceno sulfonato de sodio; isopropilnaftaleno sulfonato de sodio; Metilnaftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de sodio de n-butilnaftaleno sulfonato; etoxilato de

alcohol tridecílico, POE-18; éster fosfato de isodecanol Trietanolamina; éster triestirilfosfato de Trietanolamina; Sulfato Etoxilato de Triestirilfenol; Bis(2-hidroxietil) alquilaminas de sebo.

(k) Talco combinado con al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: monohidrato de lactosa; lactosa anhidra; manitol; también se divulgan, pero no entran en el alcance de las reivindicaciones, las combinaciones con xilitol; celulosa microcristalina; sacarosa; glucosa; cloruro de sodio; caolín; carbonato de calcio; ácido málico; ácido tartárico; citrato trisódico dihidratado; ácido D,L-Málico; pentanosulfato de sodio; octadecil sulfato de sodio; Brij 700; Brij 76; n-lauroil sacrosina de sodio; lecitina; docusato de sodio; polioxil-40-estearato; sílice pirógena Aerosil R972; lauril sulfato de sodio u otros tensioactivos de alquil sulfato con una longitud de cadena entre C5 y C18; polivinilpirrolidona; lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 40, lauril sulfato de sodio y estearato de polietilenglicol 100, lauril sulfato de sodio y PEG 3000, lauril sulfato de sodio y PEG 6000, lauril sulfato de sodio y PEG 8000, lauril sulfato de sodio y PEG 10000, lauril sulfato de sodio y Brij 700, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 407, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 338, lauril sulfato de sodio y Poloxamer 188; Poloxamer 407, Poloxamer 338, Poloxamer 188, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de Lignosulfonato; Dodecibencenosulfonato de Calcio (Ramificado); naftalenosulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; ácidos dodecibenceno sulfónicos lineales y ramificados; Condensado de Formaldehído Naftalensulfonato; etoxilato de nonilfenol, POE-30; Ésteres de Fosfato, Etoxilato de Triestirilfenol, Ácido Libre; Polioxietileno (15) alquilaminas de sebo; alquilnaftaleno sulfonato de sodio; condensado de alquilnaftaleno sulfonato de sodio; alquilbenceno sulfonato de sodio; isopropilnaftaleno sulfonato de sodio; Metilnaftaleno de Sodio; Sulfonato de Formaldehído; sal de sodio de n-butilnaftaleno sulfonato; etoxilato de alcohol tridecílico, POE-18; éster fosfato de isodecanol Trietanolamina; éster triestirilfosfato de Trietanolamina; Sulfato Etoxilato de Triestirilfenol; Bis(2-hidroxietil) alquilaminas de sebo.

En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona se muele en seco con uno o más materiales adicionales seleccionados del grupo que consiste en: un material considerado "Generalmente Visto como Seguro" (GRAS) para productos farmacéuticos.

La molienda en seco del acetato de abiraterona tiene lugar en presencia de un agente facilitador o una combinación de agentes facilitadores, como se define en las reivindicaciones. El agente facilitador se selecciona del grupo formado por: lauril sulfato de sodio, povidona y un ácido esteárico como se define en las reivindicaciones.

En otras divulgaciones, no comprendidas en el alcance de las reivindicaciones, el agente facilitador se selecciona del grupo que consiste en: éteres alquílicos de polioxietileno, estearatos de polioxietileno, polietilenglicoles (PEG), poloxámeros, poloxaminas, tensioactivos a base de sarcosina, polisorbatos, alcoholes alifáticos, sulfatos de alquilo y arilo, sulfonatos de poliéter de alquilo y arilo y otros tensioactivos de sulfato, tensioactivos a base de trimetilamonio, lecitina y otros fosfolípidos, sales biliares, derivados polioxietilénicos del aceite de ricino, ésteres polioxietilénicos de ácidos grasos y sorbitán, ésteres de ácidos grasos y Sorbitán, ésteres de ácidos grasos y Sacarosa, alquilglucopiranosidos, alquilmaltopiranosidos, ésteres de ácidos grasos de glicerol, Ácidos Alquilbenceno Sulfónicos, Ácidos Alquiléter Carboxílicos, ésteres de Fosfato de Alquilo y arilo, ésteres de Sulfato de Alquilo y arilo, Ácidos Alquil y aril Sulfónicos, ésteres de Alquil Fenol Fosfato, ésteres de Alquil Fenol Sulfato, Alquil y Aril Fosfatos, Alquil Polisacáridos, Etoxilatos de Alquilamina, condensados de formaldehído y Alquilnaftaleno Sulfonatos, Sulfosuccinatos, lignosulfonatos, Etoxilatos de Ceto-oleil Alcohol, Condensados de Naftaleno Sulfonatos, Dialquil y Alquil Naftaleno Sulfonatos, Dialquil Sulfosuccinatos, nonilfenoles Etoxilados, Ésteres de Etilenglicol, Alcoxilatos de Alcohol Graso, alquilaminas de sebo Hidrogenadas, Monoalquil Sulfosuccinatos, Etoxilatos de Nonilfenol, Oleil N-metil Taurato de Sodio, alquilaminas de Sebo y ácidos dodecibenceno sulfónicos lineales y ramificados.

Se divulgan además, pero no se reivindican, agentes facilitadores seleccionados entre estearil sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetoestearil sulfato de sodio, docusato de sodio, desoxicolato de sodio, sal de sodio de N-lauroilsarcosina, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, caprilato de glicerilo, oleato de glicerilo, cloruro de benzalconio, CTAB, CTAC, Cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, estearato de PEG 40, estearato de PEG 100, poloxámero 188,, poloxámero 338, poloxámero 407 polioxil 2 estearil éter, polioxil 100 estearil éter, polioxil 20 esteariléter, polioxil 10 esteariléter, polioxil 20 cetiléter, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polioxil 35 aceite de ricino, polioxil 40 aceite de ricino, polioxil 60 aceite de ricino, polioxil 100 aceite de ricino, polioxil 200 aceite de ricino, polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado, polioxil 60 aceite de ricino hidrogenado, polioxil 100 aceite de ricino hidrogenado, polioxil 200 aceite de ricino hidrogenado, cetoestearilalcohol, hidroxiestearato de macrogel 15, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, Palmitato de Sacarosa, Estearato de Sacarosa, Diestearato de Sacarosa, laurato de Sacarosa, ácido Glicocólico, Glicolato de sodio, Ácido Cólico, Colato de Sodio, Desoxicolato de Sodio, ácido Desoxicólico, taurocolato de Sodio, ácido taurocólico, taurodesoxicolato de sodio, ácido taurodesoxicólico, lecitina de soja, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG10000, PEG20000, condensado de alquilnaftaleno sulfonato/mezcla de Lignosulfonato, Dodecibencenosulfonato de Calcio; naftalenosulfonato de Diisopropilo; diestearato de eritritol; Condensado de Formaldehído Naftalensulfonato; etoxilato de nonilfenol (poe-30); Etoxilato de Triestirilfenol; Polioxietileno (15) alquilaminas de sebo; alquilnaftaleno sulfonato de sodio; condensado de alquilnaftaleno

sulfonato de sodio; alquilbenceno sulfonato de sodio; isopropilnaftaleno sulfonato de sodio; Metilnaftaleno de Sodio Sulfonato de Formaldehído; n-butilnaftaleno sulfonato de sodio; tridecilalcohol etoxilato (poe-18); éster fosfato de isodecanol Trietanolamina; éster triestirilfosfato de Trietanolamina; Sulfato Etoxilato de Triestirilfenol; Bis(2-hidroxietil) alquilaminas de sebo.

5

Se divulgan además, pero no se reivindican, agentes facilitadores seleccionados entre polivinilalcohol, polímeros a base de ácido acrílico y copolímeros de ácido acrílico.

10

En algunas realizaciones, el agente facilitador tiene una concentración durante la molienda en seco seleccionada del grupo que consiste en: 0.1 -10 % p/p, 0.1 -5 % p/p, 0.1 -2.5 % p/p, de 0.1 - 2% p/p, 0.1 -1 %, 0.5 -5% p/p, 0.5 -3% p/p, 0.5 -2% p/p, 0.5 - 1.5%, 0.5 -1 % p/p, de 0.75 - 1.25 % p/p, 0.75 -1% y 1% p/p.

15

En algunas realizaciones, se utiliza un agente facilitador o una combinación de agentes facilitadores durante la molienda en seco. En algunas realizaciones, el agente facilitador se añade durante la molienda en seco. En algunas realizaciones, el agente facilitador se añade a la molienda en seco en un tiempo seleccionado del grupo que consiste en: con 1-5 % del tiempo total restante de molienda, con 1-10 % del tiempo total restante de molienda, con 1-20 % del tiempo total restante de molienda, con 1-30 % del tiempo total restante de molienda, con 2-5% del tiempo total restante de molienda, con 2-10% del tiempo total restante de molienda, con 5-20 % del tiempo total restante de molienda y con 5-20% del tiempo total restante de molienda.

20

Las razones para incluir agentes facilitadores incluyen, pero no se limitan a, proporcionar una mejor dispersabilidad, control de la aglomeración, la liberación o retención de partícula activas de la matriz de entrega. Ejemplos de agentes facilitadores incluyen, pero no se limitan a: lauril sulfato de sodio, povidona y ácido esteárico, como se definen en las reivindicaciones, como Povidona (PVP), Povidona K12, Povidona K17, Povidona K25, Povidona K29/32 y Povidona K30, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio, estearil lactilato de sodio, estearato de zinc, estearato de sodio o estearato de litio, mientras que otros compuestos se divulgan pero no se reivindican, como el PVP entrecruzado (crospovidona), carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada (croscarmelosa de sodio), almidón glicolato de sodio y otros ácidos grasos en estado sólido como ácido oleico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido erúico, ácido behénico, o derivados (como ésteres y sales), Amino ácidos como leucina, isoleucina, lisina, valina, metionina, fenilalanina, aspartame o acesulfame K.

25

30

En otro aspecto, la divulgación incluye un método para tratar a un humano que necesita dicho tratamiento, que comprende el paso de administrar al humano una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. El paciente también puede ser tratado con un glucocorticoide, por ejemplo, predisona, dexametasona o prednisolona (por ejemplo, a 5 mg, dos veces al día). Alternativamente, el paciente puede ser tratado con metilprednisolona. El paciente también puede ser tratado con otros agentes quimioterapéuticos u otros agentes para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata).

35

La divulgación también incluye, pero no reivindica, un método para tratar el cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama metastásico) y el cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de ovario epitelial) utilizando una composición descrita en el presente documento.

40

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

45

En otro aspecto, la divulgación comprende un método para fabricar una composición farmacéutica como la descrita en el presente documento, que comprende el paso de combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende acetato de abiraterona preparada por un método descrito en el presente documento o una composición como la descrita en el presente documento, junto con uno de un diluyente, lubricante, excipiente, agentes de desintegración, agente humectante y vehículo, para producir una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

50

La divulgación descrita en el presente documento puede incluir uno o más intervalos de valores (por ejemplo, tamaño, concentración, etc.). Se entenderá que un intervalo de valores incluye todos los valores dentro del intervalo, incluyendo los valores que definen el intervalo y los valores adyacentes al intervalo que conducen al mismo o sustancialmente al mismo resultado, que los valores inmediatamente adyacentes al valor que define el límite del intervalo.

55

A lo largo de esta especificación, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, se entenderá que la palabra "comprender" o variaciones, tales como "comprende" o "que comprende" implica la inclusión de un número entero declarado, o grupo de números enteros, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o grupo de números enteros. También se observa que en esta divulgación, y en particular en las reivindicaciones y/o párrafos, términos como "comprende", "comprendido", "que comprende" y similares pueden tener el significado

que se les atribuye en la ley de Patentes de EE.UU.; por ejemplo, pueden significar "incluye", "incluido", "incluyendo" y similares.

Como se utiliza en el presente documento respecto a los métodos de tratamiento y, en particular, a la dosificación del fármaco, "cantidad terapéuticamente eficaz" significará la dosificación que proporciona la respuesta farmacológica específica para la que se administra el fármaco, en un número significativo de sujetos que necesitan dicho tratamiento. Se enfatiza que la "cantidad terapéuticamente eficaz" administrada a un sujeto particular en un caso particular, no siempre será eficaz para tratar las enfermedades descritas en el presente documento, aunque los expertos en la técnica consideren que dicha dosificación es una "cantidad terapéuticamente eficaz". Debe entenderse además que las dosis de fármacos se miden, en casos particulares, como dosificaciones orales, o con referencia a los niveles de fármacos medidos en sangre.

El término "inhibir" se define para incluir su significado generalmente aceptado que incluye prohibir, prevenir, restringir y disminuir, detener o revertir la progresión o gravedad, y dicha acción sobre un síntoma resultante. Como tal, la presente divulgación incluye tanto la administración terapéutica médica como la profiláctica, según sea apropiado.

El término "matriz de molienda fina" se define como cualquier sustancia con la que un material biológicamente activo puede ser o es combinado y molido con el acetato de abiraterona. Los términos "matriz de comolienda fina" y "matriz" son intercambiables con "matriz de molienda fina".

A lo largo de esta especificación, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, debe entenderse que la frase "moler en seco" o variaciones, tales como "molienda en seco", se refiere a la molienda en la ausencia al menos sustancial de líquidos o fluidos. Si hay líquidos, están presentes en cantidades tales que el contenido del molino conserva las características de un polvo seco.

Por "fluido" se entiende un polvo con características físicas que lo hacen apto para su procesamiento posterior, usando el equipo típico utilizado para la fabricación de composiciones y formulaciones farmacéuticas.

En la descripción detallada de la divulgación pueden encontrarse otras definiciones de términos seleccionados utilizados en el presente documento, y aplican a lo largo de él. A menos que se defina de otro modo, todos los demás términos científicos y técnicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece la divulgación.

El término "que puede ser molido" significa que la matriz de molienda fina es capaz de reducirse de tamaño bajo las condiciones de molienda en seco del método de la divulgación. En una realización de la divulgación, la matriz de molienda fina molida tiene un tamaño de partícula comparable al del acetato de abiraterona. En otra realización de la divulgación, el tamaño de partícula de la matriz es sustancialmente reducido pero no tan pequeño como el acetato de abiraterona.

En la descripción detallada de la divulgación pueden encontrarse otras definiciones de términos seleccionados utilizados en el presente documento y aplican a lo largo de él. A menos que se defina de otro modo, todos los demás términos científicos y técnicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente se entiende para una persona con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece la divulgación.

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

Dibujos

La Figura 1 es un gráfico que representa la distribución de tamaño del acetato de abiraterona, en una composición de acetato de abiraterona molido del Ejemplo 1 y acetato de abiraterona no molido.

La Figura 2 es un gráfico que representa la disolución de acetato de abiraterona en una composición de acetato de abiraterona molido del Ejemplo 1 y acetato de abiraterona no molido.

La Figura 3 es un gráfico que representa la disolución de acetato de abiraterona en una composición de acetato de abiraterona molido del Ejemplo 3 y acetato de abiraterona no molido.

La Figura 4 es un gráfico que representa la distribución de tamaño de acetato de abiraterona en una composición de acetato de abiraterona molido del Ejemplo 1 y acetato de abiraterona no molido.

La Figura 5A es un gráfico que representa las impurezas detectadas a lo largo del tiempo en el DPI molido.

La Figura 5B es un gráfico que representa las impurezas detectadas a lo largo del tiempo en los comprimidos que contienen DPI molido.

La Figura 6 es un gráfico que representa la velocidad de disolución de los comprimidos que contienen polvo fino de acetato de abiraterona.

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

5 Descripción detallada de la divulgación

Tamaño de partícula

Existe una amplia gama de técnicas que pueden utilizarse para caracterizar el tamaño de partícula de un material. Entre estas diversas técnicas, las más utilizadas son dos tipos de mediciones. La espectroscopía de correlación de fotones (PCS), también conocida como "dispersión dinámica de la luz" (DLS), se utiliza comúnmente para medir partículas con un tamaño menor que 10 micrómetros. Típicamente, esta medición arroja un radio hidrodinámico equivalente expresado frecuentemente como el tamaño medio de una distribución numérica. La otra medición común del tamaño de partícula es la difracción láser, que se utiliza comúnmente para medir el tamaño de partícula desde 100 nm hasta 2000 micrómetros. Esta técnica calcula una distribución de volumen de partículas esféricas equivalentes que puede expresarse mediante descriptores como la mediana del tamaño de partícula o el % de partículas por debajo de un tamaño determinado.

Para las mediciones realizadas utilizando un instrumento de espectroscopía de foto correlación, o un método equivalente conocido en la técnica, el término "tamaño medio numérico de partícula" se define como el diámetro medio de partícula determinado sobre una base numérica.

Para las mediciones realizadas mediante una difracción láser, el término "mediana de tamaño de partícula" se define como la mediana de diámetro de partícula determinado sobre una base de volumen de partícula esférica equivalente. Cuando se utiliza el término mediana, se entiende que describe el tamaño de partícula que divide la población por la mitad, de forma que el 50 % de la población, sobre una base de volumen, es mayor que o menor que este tamaño. La mediana de tamaño de partícula se escribe como: $[D_{50}]$ o $D_{[50]}$ o $[D50]$, $D50$, $D(0.50)$ o $D[0.5]$ o similares. Como se usa el presente documento, por $[D_{50}]$ o $D_{[50]}$ o $[D50]$, $D50$, $D(0.50)$ o $D[0.5]$ o similares se entenderá la mediana de tamaño medio de partícula.

El término "Dx de la distribución del tamaño de partícula" se refiere al x^{avo} percentil de la distribución sobre una base de volumen; así, D_{90} se refiere al 90^{avo} percentil, D_{95} se refiere al 95^{avo} percentil, y así sucesivamente. Tomando D_{90} como ejemplo, frecuentemente se puede escribir como $[D_{90}]$ o $D_{[90]}$ o $[D90]$, $D(0.90)$ o $D[0.9]$ o similar. Respecto a la mediana de tamaño de partícula y Dx, una D mayúscula o una d minúscula son intercambiables y tienen el mismo significado. Otra forma comúnmente utilizada para describir una distribución de tamaño de partícula medida por difracción láser, o un método equivalente conocido en la técnica, es describir qué % de una distribución está por debajo o por encima de un tamaño nominado. El término "porcentaje menor que", también escrito como "%<", se define como el porcentaje, en volumen, de una distribución de tamaño de partícula por debajo de un tamaño nominado -por ejemplo el % < 1000 nm. El término "porcentaje mayor que" también escrito como "%>" se define como el porcentaje, en volumen, de una distribución de tamaño de partícula por encima de un tamaño nominado -por ejemplo el % > 1000 nm.

Para muchos de los materiales sujetos a los métodos de esta divulgación, puede medirse fácilmente el tamaño de partícula. Cuando el material activo tiene poca solubilidad en agua y la matriz en la que se muele tiene buena solubilidad en agua, el polvo puede dispersarse simplemente en un solvente acuoso. En este caso, la matriz se disuelve dejando el material activo disperso en el solvente. A continuación, puede medirse esta suspensión mediante técnicas como la PCS o la difracción láser.

A continuación se describen métodos adecuados para medir un tamaño de partícula preciso cuando el material activo tiene una solubilidad acuosa sustantiva o la matriz tiene una baja solubilidad en un dispersante de base acuosa.

1. En el caso en que una matriz insoluble como la celulosa microcristalina impida la medición del material activo, podrían utilizarse técnicas de separación como la filtración o la centrifugación, para separar la matriz insoluble de las partículas de material activo. También se necesitarían otras técnicas auxiliares para determinar si la técnica de separación ha retirado algún material activo, de modo que esto podría ser tenido en cuenta.
2. En el caso de que el material activo sea demasiado soluble en agua, podrían evaluarse otros solventes para la medición del tamaño de partícula. Si se pudiera encontrar un solvente en el que el material activo sea poco soluble, pero que sea un buen solvente para la matriz, la medición sería relativamente sencilla. Si es difícil encontrar un solvente de este tipo, otra aproximación sería medir el conjunto de matriz y material activo en un solvente (como el isooctano) en el que ambos sean insolubles. A continuación, se mediría el polvo en otro solvente en el que el material activo sea soluble pero la matriz no. Así, con una medición del tamaño de partícula de la matriz y una medición del tamaño de la matriz y del material activo juntos, se puede obtener una comprensión del tamaño de partícula del material activo.
3. En algunas circunstancias, podría utilizarse el análisis de imágenes para obtener información sobre la distribución del tamaño de partícula del material activo. Las técnicas de medición de imágenes adecuadas

pueden incluir la microscopía de transmisión de electrones (TEM), la microscopía de barrido de electrones (SEM), la microscopía óptica y la microscopía confocal. Además de estas técnicas estándar, sería necesario utilizar en paralelo alguna técnica adicional para diferenciar el material activo y las partículas de la matriz. Dependiendo de la composición química de los materiales implicados, las posibles técnicas podrían ser el análisis elemental, la espectroscopía Raman, la espectroscopía FTIR o la espectroscopía de fluorescencia.

Mejora del perfil de disolución

El proceso da lugar a que el acetato de abiraterona tenga un perfil de disolución mejorado. Un perfil de disolución mejorado presenta ventajas significativas, incluyendo la mejora de la biodisponibilidad del acetato de abiraterona in vivo. En algunas realizaciones, el perfil de disolución mejorado es observado in vitro. Alternativamente, el perfil de disolución mejorado es observado in vivo, mediante la observación de un perfil de biodisponibilidad mejorado. En la técnica hay disponibles métodos estándar para determinar in vitro el perfil de disolución de un material. Un método adecuado para determinar in vitro un perfil de disolución mejorado puede incluir la determinación de la concentración del material de muestra en una solución, durante un periodo de tiempo y la comparación de los resultados del material de muestra con una muestra de control. La observación de que la concentración máxima de la solución para el material de muestra se alcanzó en menos tiempo que la muestra de control indicaría (suponiendo que sea estadísticamente significativo), que el material de muestra tiene un perfil de disolución mejorado. La muestra de medición se define en el presente documento, como la mezcla de acetato de abiraterona con matriz de molienda fina y/u otros aditivos, que ha sido sometida a los procesos de la divulgación descritos en el presente documento. En el presente documento, una muestra de control es definida como una mezcla física (no sometida a los procesos descritos en esta divulgación) de los componentes de la muestra de medición con las mismas proporciones relativas de activo, matriz y/o aditivo que la muestra de medición. Para los propósitos de las pruebas de disolución, también podría utilizarse una formulación prototipo de la muestra de medición. En este caso, la muestra de control se formularía del mismo modo. En la técnica hay disponibles métodos estándar para determinar el perfil de disolución mejorado de un material in vivo. Un método adecuado para determinar un perfil de disolución mejorado en un humano puede ser, después de administrar la dosis, medir la tasa de absorción del material activo midiendo la concentración plasmática del compuesto de muestra, durante un periodo de tiempo y comparando los resultados del compuesto de muestra con un control. Una observación de que se alcanzó la concentración plasmática máxima del compuesto de muestra en menos tiempo que la del control, indicaría (suponiendo que sea estadísticamente significativa) que el compuesto de muestra tiene una biodisponibilidad mejorada y un perfil de disolución mejorado. En algunas realizaciones, el perfil de disolución mejorado es observado a un pH gastrointestinal relevante, cuando es observado in vitro. En algunas realizaciones, el perfil de disolución mejorado es observado a un pH que es favorable para indicar mejoras en la disolución, cuando se compara la muestra de medición con el compuesto de control. En la técnica están ampliamente disponibles métodos adecuados para cuantificar la concentración de un compuesto en una muestra in vitro o en una muestra in vivo. Los métodos adecuados podrían incluir el uso de espectroscopía o etiquetado radioisotópico.

Perfil de cristalización

Los métodos para determinar el perfil de cristalinidad del acetato de abiraterona están ampliamente disponibles en la técnica. Los métodos adecuados pueden incluir difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopía Raman o IR.

Perfil de carácter amorfo

Los métodos para determinar el contenido amorfo del acetato de abiraterona están ampliamente disponibles en la técnica. Los métodos adecuados pueden incluir difracción de rayos X, calorimetría diferencial de barrido, espectroscopía Raman o IR.

Matriz de molienda fina

Como se describirá posteriormente, la selección de una matriz de molienda fina apropiada ofrece aplicaciones ventajosas particulares del método de la presente divulgación.

De nuevo, como se describirá posteriormente, un aspecto altamente ventajoso de la presente divulgación es que ciertas matrices de molienda fina apropiadas para su uso en el método de la divulgación, son también apropiadas para su uso en un medicamento. La presente divulgación abarca métodos para la producción de un medicamento, que incorporan tanto el acetato de abiraterona como la matriz de molienda fina o, en algunos casos, el acetato de abiraterona y una parte de la matriz de molienda fina, medicamentos así producidos y métodos de tratamiento que utilizan el medicamento. El medicamento puede incluir sólo el acetato de abiraterona molido junto con la matriz de molienda fina molida o, más preferiblemente, el acetato de abiraterona molido y la matriz de molienda fina molida pueden combinarse con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier excipiente deseado u otros agentes similares utilizados comúnmente en la preparación de medicamentos.

En algunos casos, al menos un componente de la matriz de molienda fina es más duro que el acetato de abiraterona y, por lo tanto, es capaz de reducir el tamaño de partícula del acetato de abiraterona, bajo las condiciones de molienda en seco de la divulgación. Una vez más, sin querer estar limitados por la teoría, en estas circunstancias se cree que la matriz de molienda fina que puede ser molida ofrece la ventaja de la presente divulgación a través de una segunda vía, en donde las partículas más pequeñas de matriz de molienda fina producidas bajo las condiciones de molienda en seco que permiten una mayor interacción con el acetato de abiraterona.

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

En algunas realizaciones, la matriz de molienda fina tiene una baja tendencia a aglomerarse durante la molienda en seco. Aunque es difícil cuantificar objetivamente la tendencia a la aglomeración durante la molienda, es posible obtener una medida subjetiva observando el nivel de "apelmazamiento" de la matriz de molienda fina en los cuerpos de molienda y en la cámara de molienda del molino de medios, a medida que avanza la molienda en seco.

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

Cuerpos de molienda

En el método de la presente divulgación, los cuerpos de molienda son preferiblemente químicamente inertes y rígidos. El término "químicamente inerte", tal como se utiliza en el presente documento, significa que los cuerpos de molienda no reaccionan químicamente con el acetato de abiraterona ni con la matriz de molienda fina.

Como se ha descrito anteriormente, los cuerpos de molienda son esencialmente resistentes a la fractura y a la erosión en el proceso de molienda.

Los cuerpos de molienda son proporcionados deseablemente en forma de cuerpos que pueden tener cualquiera de una variedad de formas lisas y regulares, superficies planas o curvas, y carecer de bordes afilados o elevados. Por ejemplo, los cuerpos de molienda adecuados pueden tener formas elipsoidal, ovoide, esférica o cilíndrica recta. En algunas realizaciones, los cuerpos de molienda son proporcionados en forma de uno o más de perlas, bolas, esferas, barras, cilindros rectos, tambores o cilindros rectos de radio extremo (es decir, cilindros rectos que tienen bases hemisféricas con el mismo radio que el cilindro).

Dependiendo de la naturaleza del acetato de abiraterona y la matriz de molienda fina, los cuerpos de molienda tienen deseablemente un diámetro medio efectivo de partícula (es decir, "tamaño de partícula") entre aproximadamente 0.1 y 30 mm, más preferiblemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 mm, aún más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 10 mm.

Los cuerpos de molienda pueden comprender diversas sustancias tales como cerámica, vidrio, metal o composiciones poliméricas, en forma de partículas. Los cuerpos de molienda metálicos adecuados son típicamente esféricos y generalmente tienen buena dureza (es decir, RHC 60-70), redondez, alta resistencia al desgaste y distribución de tamaño estrecha y pueden incluir, por ejemplo, bolas fabricadas a partir de acero al cromo tipo 52100, acero inoxidable tipo 304, 316 o 440C o acero de alto carbono tipo 1065.

La cerámica, por ejemplo, pueden seleccionarse de entre una amplia gama de cerámicas que deseablemente tengan suficiente dureza y resistencia a la fractura, para permitirles evitar ser astilladas o aplastadas durante la molienda y que también tengan una densidad suficientemente alta. Las densidades adecuadas para los cuerpos de molienda pueden variar de aproximadamente 1 a 15 g/cm³, preferiblemente de aproximadamente 1 a 8 g/cm³. La cerámica puede seleccionarse entre esteatita, óxido de aluminio, óxido de zirconio, zirconia-sílice, óxido de zirconio estabilizado con itria, óxido de zirconio estabilizado con magnesia, nitrato de silicio, carburo de silicio, carburo de tungsteno estabilizado con cobalto y similares, así como mezclas de los mismos.

Los cuerpos de molienda de vidrio son esféricos (por ejemplo, perlas), tienen una distribución de tamaño estrecha, son duraderos e incluyen, por ejemplo, vidrio de cal sodada sin plomo y vidrio de borosilicato. Los cuerpos de molienda poliméricos son preferiblemente sustancialmente esféricos y pueden seleccionarse entre una amplia gama de resinas poliméricas que tengan suficiente dureza y friabilidad para evitar que se astillen o aplasten durante la molienda, resistencia a la abrasión para minimizar el desgaste causante de la contaminación del producto, y ausencia de impurezas como metales, solventes y monómeros residuales.

Los cuerpos de molienda pueden estar formados por resinas poliméricas. Las resinas poliméricas, por ejemplo, pueden seleccionarse entre poliestirenos entrecruzados, como el poliestireno entrecruzado con divinilbenceno, copolímeros de estireno, poliacrilatos como el polimetilmetacrilato, policarbonatos, poliacetales, polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo, poliuretanos, poliamidas, polietilenos de alta densidad, polipropilenos y similares. El uso de cuerpos de molienda poliméricos para la molienda fina de materiales hasta un tamaño de partícula muy pequeño (en contraposición a la síntesis mecanoquímica) es divulgado, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 5,478,705 y 5,500,331. Las resinas poliméricas pueden tener típicamente densidades que varían de aproximadamente 0.8 a 3.0 g/cm³. En general, se prefieren las resinas poliméricas de mayor densidad. Alternativamente, los cuerpos de molienda pueden ser cuerpos compuestos que comprenden cuerpos de núcleo denso que tienen una resina polimérica adherida a ellos. Las partículas del núcleo pueden seleccionarse entre sustancias conocidas por su utilidad como cuerpos de molienda, por ejemplo, vidrio, alúmina, sílice de zirconia, óxido de zirconio, acero inoxidable y similares. Las sustancias del núcleo tienen densidades mayores que aproximadamente 2.5 g/cm³.

En una realización de la divulgación, los cuerpos de molienda se forman a partir de una sustancia ferromagnética, facilitando así la remoción de contaminantes derivados del desgaste de los cuerpos de molienda, mediante el uso de técnicas de separación magnética.

Cada tipo de cuerpo de molienda tiene sus propias ventajas. Por ejemplo, los metales tienen los pesos específicos más elevados, lo que aumenta la eficacia de la molienda fina, debido al aumento de la energía de impacto. Los costes de los metales varían de bajos a altos, pero la contaminación metálica del producto final puede ser un problema. Los vidrios son ventajosos desde el punto de vista de su bajo coste y de la disponibilidad de pequeños tamaños de perla como 0.004 mm. Sin embargo, el peso específico de los vidrios es menor que el de otros cuerpos y se requiere significativamente más tiempo de molienda. Por último, las cerámicas son ventajosas desde el punto de vista del escaso desgaste y contaminación, la facilidad de limpieza y la gran dureza.

Molienda en seco

En el proceso de molienda en seco de la presente divulgación, el acetato de abiraterona y la matriz de molienda fina, en forma de cristales, polvos o similares, se combinan en proporciones adecuadas con la pluralidad de cuerpos de molienda en una cámara de molienda que se agita mecánicamente (es decir, con o sin agitación) durante un periodo de tiempo predeterminado a una intensidad de agitación predeterminada. Típicamente, se utiliza un aparato de molienda para impartir movimiento a los cuerpos de molienda mediante la aplicación externa de agitación, por la que se aplican diversos movimientos de traslación, rotación o inversión, o combinaciones de los mismos, a la cámara de molienda y su contenido, o mediante la aplicación interna de agitación a través de un eje giratorio que termina en una pala, hélice, impulsor o paleta, o mediante una combinación de ambas acciones.

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

Ventajosamente, el molino de medios es capaz de aplicar repetida o continuamente fuerzas mecánicas de compresión y tensión de cizallamiento al acetato de abiraterona y a la matriz de molienda fina. Los molinos de medios adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: molinos de bolas de alta energía, de arena, molino de perlas o de esferas, molino de cesta, molino planetario, molino de bolas de acción vibratoria, agitador/mezclador multiaxial, molino de bolas agitado, molino horizontal de medio pequeño, molino pulverizador de anillos múltiples y similares, incluyendo los medios de molienda pequeños. El aparato de molienda también puede contener uno o más ejes giratorios.

En una forma de la divulgación, la molienda en seco se realiza en un molino de bolas. En el resto de la especificación se hará referencia a la molienda en seco realizada mediante un molino de bolas. Ejemplos de este tipo de molinos son los molinos de atrición, los molinos de cabeceo, los molinos de torre, los molinos planetarios, los molinos vibratorios y los molinos de bolas dependientes de la gravedad. Se notará que puede lograrse la molienda en seco de acuerdo con el método de la divulgación, también por cualquier medio adecuado distinto de la molienda por bolas. Por ejemplo, la molienda en seco también puede ser realizada mediante molinos de chorro, molinos de barras, molinos de rodillos o molinos trituradores.

En algunos casos, el tamaño de partícula del acetato de abiraterona antes de la molienda en seco, de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, es menor que aproximadamente 1000 µm, de acuerdo con lo determinado por análisis de tamiz. Si el tamaño de partícula del acetato de abiraterona es mayor que aproximadamente 1000 µm, entonces se prefiere que las partículas del sustrato de acetato de abiraterona se reduzcan en tamaño a menos de 1000 µm utilizando otro método de molienda estándar antes de la molienda en seco, de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

Aglomerados de acetato de abiraterona después de su transformación

Debería entenderse que los aglomerados que comprenden partículas de acetato de abiraterona que tienen un tamaño de partícula dentro de los intervalos especificados en el presente documento, caen dentro del alcance de la presente divulgación, independientemente de si los aglomerados exceden los intervalos especificados anteriormente.

Tiempo de procesamiento

En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona y la matriz de molienda fina se muelen en seco durante el tiempo más corto necesario para minimizar cualquier posible contaminación del molino de medios y/o la pluralidad de cuerpos de molienda. Este tiempo varía mucho, dependiendo del acetato de abiraterona y de la matriz de molienda fina, y puede variar entre 1 minuto y varias horas.

Las tasas adecuadas de agitación y los tiempos totales de molienda se ajustan al tipo y tamaño del aparato de molienda, así como a los medios de molienda, la proporción en peso de la mezcla de acetato de abiraterona y matriz de molienda fina respecto a la pluralidad de cuerpos de molienda, las propiedades químicas y físicas del acetato de abiraterona y la matriz de molienda fina, y otros parámetros que pueden optimizarse empíricamente.

En algunas realizaciones, la matriz de molienda fina (los materiales molidos junto con el acetato de abiraterona) no es separada del acetato de abiraterona, sino que es mantenida con el acetato de abiraterona en el producto final. En algunas realizaciones, la matriz de molienda fina es considerada como Generalmente Vista como Segura (GRAS) para productos farmacéuticos.

En un aspecto alternativo, la matriz de molienda fina es separada del acetato de abiraterona. En un aspecto, cuando la matriz de molienda fina no está completamente molida, la matriz de molienda fina no molida es separada del acetato de abiraterona. En otro aspecto, al menos una parte de la matriz de molienda fina molida es separada del acetato de abiraterona.

Cualquier porción de la matriz de molienda fina puede ser retirada, incluyendo pero no limitada a 10%, 25%, 50%, 75%, o sustancialmente toda la matriz de molienda fina.

En algunas realizaciones de la divulgación, una porción significativa de la matriz de molienda fina molida puede comprender partículas de un tamaño similar a y/o menor que las partículas que comprenden el acetato de abiraterona. Cuando la porción de la matriz de molienda fina molida que debe separarse de las partículas que comprenden el acetato de abiraterona comprende partículas de un tamaño similar a y/o menor que el de las partículas que comprenden el acetato de abiraterona, las técnicas de separación basadas en la distribución de tamaños son inaplicables. En estas circunstancias, el método de la presente divulgación puede implicar la separación de al menos una parte de la matriz de molienda fina molida del acetato de abiraterona, mediante técnicas que incluyen, sin limitarse a, separación electrostática, separación magnética, centrifugación (separación por densidad), separación hidrodinámica y flotación por espuma. Ventajosamente, el paso de retirar al menos una parte de la matriz de molienda fina molida del acetato de abiraterona puede realizarse por medios como la disolución selectiva, el lavado o la sublimación.

Un aspecto ventajoso de la divulgación sería el uso de matriz de molienda fina que tiene dos o más componentes donde al menos un componente es soluble en agua y al menos un componente tiene baja solubilidad en agua. En este caso, puede utilizarse el lavado para retirar el componente de la matriz soluble en agua, dejando el acetato de abiraterona disperso en los componentes restantes de la matriz. En un aspecto muy ventajoso de la divulgación, la matriz de baja solubilidad es un excipiente funcional.

Un aspecto altamente ventajoso de la presente divulgación es que ciertas matrices de molienda fina apropiadas para su uso en el método de la divulgación, son también farmacéuticamente aceptables y por lo tanto apropiadas para su uso en un medicamento. Cuando el método de la presente divulgación no implica la separación completa de la matriz de molienda fina del acetato de abiraterona, la presente divulgación abarca métodos para la producción de un medicamento que incorpora tanto el acetato de abiraterona como al menos una parte de la matriz de molienda fina molida, medicamentos así producidos y métodos para el tratamiento de un animal, incluyendo el hombre, utilizando una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho acetato de abiraterona mediante dichos medicamentos.

Acetato de abiraterona y composiciones

La presente divulgación abarca materiales farmacéuticamente aceptables producidos de acuerdo con los métodos de la presente divulgación, composiciones que incluyen dichos materiales, incluidas composiciones que comprenden dichos materiales junto con la matriz de molienda fina con o sin auxiliares de molienda, agentes facilitadores, como se definen en las reivindicaciones, con al menos una porción de la matriz de molienda fina o separados de la matriz de molienda fina.

Los materiales farmacéuticamente aceptables dentro de las composiciones de la divulgación están presentes en una concentración de entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 99.0% en peso. En algunas realizaciones, la concentración de materiales farmacéuticamente aceptables dentro de las composiciones será de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso. Deseablemente, la concentración estará en el intervalo de aproximadamente 10 a 15% en peso, 15 a 20% en peso, 20 a 25% en peso, 25 a 30% en peso, 30 a 35% en peso, 35 a 40% en peso, 40 a 45% en peso, 45 a 50% en peso, 50 a 55% en peso, 55 a 60% en peso, 60 a 65% en peso, 65 a 70% en peso, 70 a 75% en peso o 75 a 80% en peso, para la composición antes de cualquier retiro posterior (si se desea) de cualquier porción de la matriz de molienda fina. Cuando se ha retirado parte o la totalidad de la matriz de molienda fina, la concentración relativa de materiales farmacéuticamente aceptables en la composición puede ser considerablemente mayor, dependiendo de la cantidad de matriz de molienda fina que se retire. Por ejemplo, si se retira toda la matriz de molienda fina, la concentración de partículas en el preparado puede aproximarse al 100% en peso (sujeto a la presencia de agentes facilitadores).

Medicamentos

Los medicamentos de la presente divulgación pueden incluir el material farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con la matriz de molienda fina o al menos una porción de la matriz de molienda fina, con o sin auxiliares de molienda, agentes facilitadores, combinados con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, así como otros agentes comúnmente utilizados en la preparación de composiciones farmacéuticamente aceptables.

Tal como se utiliza en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares, que sean fisiológicamente compatibles. En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para la administración parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual, pulmonar, transdérmica u oral. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de tales medios y agentes para la fabricación de medicamentos es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el material farmacéuticamente aceptable, se contempla su uso en la fabricación de una composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación.

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

(1) tensioactivos y polímeros, incluyendo, pero sin limitarse a, polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), polivinilalcohol, crospovidona, copolímero de polivinilpirrolidona-polivinilacrilato, derivados de la celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poliacrilatos y polimetacrilatos, urea, azúcares, polioles y sus polímeros, emulsificantes, goma de azúcar, almidón, ácidos orgánicos y sus sales, pirrolidona de vinilo y acetato de vinilo

(2) agentes aglutinantes tales como diversas celulosas y polivinilpirrolidona entrecruzada, celulosa microcristalina; y o

(3) agentes de relleno, como monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y diversos almidones; y o

(4) agentes lubricantes tales como agentes que actúan sobre la fluidez del polvo que se va a comprimir, incluyendo dióxido de silicio coloidal, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gel de sílice; y o

(5) edulcorantes como cualquier edulcorante natural o artificial, incluyendo sacarosa, xilitol, sacarina de sodio, ciclamato, aspartame y acesulfame K; y o

(6) agentes aromatizantes; y o

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

(8) amortiguadores; y o

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

(10) agentes humectantes como el almidón de granos, el almidón de patata, el almidón de maíz y los almidones modificados, y sus mezclas; y o

(11) desintegrantes, como croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato de sodio de almidón, y o

(12) agentes efervescentes tales como parejas efervescentes tales como un ácido orgánico (por ejemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico y algínico y anhídridos y sales de ácido), o un carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio de glicina, carbonato de L-lisina y carbonato de arginina) o bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio); y o
 (13) otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los niveles de dosificación reales de la divulgación de acetato de abiraterona pueden variar de acuerdo con la naturaleza del acetato de abiraterona, así como con el aumento potencial de la eficacia debido a las ventajas de proporcionar y administrar el acetato de abiraterona (por ejemplo, mayor solubilidad, disolución más rápida, mayor área superficial del acetato de abiraterona, etc.). Así, tal como se utiliza en el presente documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" se referirá a la cantidad de acetato de abiraterona necesaria para lograr una respuesta terapéutica en un animal. Las cantidades eficaces para tal uso dependerán de: el efecto terapéutico deseado; la vía de administración; la potencia del acetato de abiraterona; la duración deseada del tratamiento; el estadio y la gravedad de la enfermedad que se esté tratando; el peso y el estado general de salud del paciente; y el criterio del médico que lo prescriba.

Propiedades farmacocinéticas de las composiciones de acetato de abiraterona

Inicio rápido de la actividad

En algunas realizaciones, las composiciones de acetato de abiraterona de la divulgación se absorben rápidamente. En un ejemplo, después de la administración, las composiciones de acetato de abiraterona de la divulgación que comprenden acetato de abiraterona tienen una $T_{\text{máx}}$ de menos de aproximadamente 2 horas, menos de aproximadamente 1.75 horas, menos de aproximadamente 1.5 horas, menos de aproximadamente 1.25 horas, menos de aproximadamente 1.0 horas, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos o menos de aproximadamente 30 minutos.

Biodisponibilidad aumentada

Las composiciones de acetato de abiraterona de la divulgación presentan una biodisponibilidad aumentada (AUC) y requieren dosis más pequeñas, en comparación con las composiciones convencionales anteriores administradas a la misma dosis (por ejemplo, Zytiga®). Cualquier composición de fármaco puede tener efectos laterales adversos. Por lo tanto, se desean dosis más bajas de fármacos que puedan lograr los mismos o mejores efectos terapéuticos que los observados con dosis mayores de composiciones convencionales. Se pueden realizar tales dosis más bajas con las composiciones de la divulgación, porque la mayor biodisponibilidad observada con las composiciones, en comparación con las formulaciones de fármacos convencionales, significa que se requieren dosis más pequeñas de fármaco para obtener el efecto terapéutico deseado.

Los Perfiles Farmacocinéticos de las Composiciones de la Divulgación son menos Sustancialmente

Afectados por el Estado de Alimentación o Ayuno del Sujeto que Ingiere las Composiciones

La divulgación abarca composiciones de acetato de abiraterona en donde el perfil farmacocinético de la composición es afectado menos sustancialmente por el estado de alimentación o ayuno de un sujeto que ingiere la composición, en comparación con Zytiga®. Esto significa que hay una diferencia menos sustancial en la cantidad de composición o la tasa de absorción de la composición, cuando las composiciones se administran en el estado alimentado frente al estado de ayuno. Así, las composiciones de la divulgación reducen sustancialmente el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de la composición, en comparación con Zytiga®.

Puede utilizarse cualquier protocolo farmacocinético estándar para determinar el perfil de concentración en plasma sanguíneo en humanos después de la administración de una composición, y establecer así si dicha composición cumple los criterios farmacocinéticos establecidos en el presente documento. Por ejemplo, se puede realizar un estudio cruzado aleatorizado de dosis única, utilizando un grupo de sujetos humanos adultos sanos. El número de sujetos debe ser suficiente para proporcionar un control adecuado de la variación en un análisis estadístico, y típicamente es de aproximadamente 10 o más, aunque para determinados fines puede ser suficiente con un grupo más pequeño. Cada sujeto recibe por administración oral en el tiempo cero una dosis única (por ejemplo, 100 mg) de una formulación de prueba de la composición, normalmente en torno a las 8 de la mañana, después de un ayuno nocturno. Los sujetos continúan en ayuno y permanecen en posición vertical durante aproximadamente 4 horas después de la administración de la composición. Se recolectan muestras de sangre de cada sujeto antes de la administración (por ejemplo, 15 minutos) y a varios intervalos después de la administración. Para el presente propósito, se toman varias muestras durante la primera hora y, a partir de entonces, con menor frecuencia. A título ilustrativo, las muestras de sangre podrían recolectarse a los 15, 30, 45, 60 y 90 minutos después de la administración, y luego cada hora de 2 a 10 horas después de la administración. También pueden tomarse muestras de sangre adicionales más tarde, por ejemplo a las 12 y 24 horas después de la administración. Si se van a utilizar los mismos sujetos para el estudio de una segunda

formulación de prueba, debería transcurrir un período de al menos 7 días antes de la administración de la segunda formulación. El plasma se separa de las muestras de sangre mediante centrifugación y la composición del plasma separado se analiza mediante un procedimiento validado de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o de espectrometría de masas con cromatografía líquida (LCMS). Se pretende que las concentraciones plasmáticas de la composición a las que se hace referencia en el presente documento indiquen concentraciones totales que incluyen tanto la composición libre como la unida.

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

Modos de administración de medicamentos que comprenden acetatos de abiraterona

Los medicamentos de la divulgación pueden administrarse a animales, incluyendo el hombre, de cualquier forma farmacéuticamente aceptable, como por vía oral, rectal, pulmonar, intravaginal, local (polvos, ungentos o gotas), transdérmica, administración parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual o como aerosol bucal o nasal.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, gránulos y pellas. Además, la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados, como los enumerados anteriormente, y generalmente del 5-95% del agente biológicamente activo, y más preferiblemente a una concentración del 10%-75% formará una composición oral no tóxica farmacéuticamente aceptable.

Sin embargo, si el acetato de abiraterona se va a utilizar en una suspensión líquida, las partículas que comprenden el acetato de abiraterona pueden requerir una estabilización adicional una vez se ha retirado sustancialmente el vehículo sólido para asegurar la supresión, o al menos la minimización de la aglomeración de partícula.

Ejemplo comparativo

1. Preparación de acetato de abiraterona en partícula fina

La sustancia farmacológica acetato de abiraterona se obtuvo de Hangzhao Dayangchem Co, Ltd.; Hangzhao City, R.P. China. Se molió una mezcla (3.0 g) de acetato de abiraterona (10% p/p), monohidrato de lactosa (89%; DMV Fonterra) y lauril sulfato de sodio (1%; Sigma-Aldrich) en un molino vibratorio Spex con cuerpos de molienda durante 10 minutos para obtener 2.7 g de acetato de abiraterona nanoparticulado. Las distribuciones de tamaño de partícula del acetato de abiraterona no molido y del acetato de abiraterona nanoparticulado se determinaron mediante técnicas de dispersión de luz (Malvern Mastersizer 2000); el tamaño medio de partícula del material no molido era de aproximadamente 40 μm (estadística de volumen; $D_{10}=16\text{ }\mu\text{m}$, $D_{50}=37\text{ }\mu\text{m}$; $D_{90}=70\text{ }\mu\text{m}$), mientras que el tamaño medio de partícula del fármaco acetato de abiraterona nanoparticulado era de aproximadamente 1000 nm ($D_{10}=75\text{ nm}$; $D_{50}=177\text{ nm}$; $D_{90}=2.5\text{ }\mu\text{m}$). Los resultados se representan gráficamente en la Figura 1

Ejemplo 2: Estudios comparativos de disolución

Aproximadamente 250 mg de la formulación nanoparticulada de acetato de abiraterona preparada en el Ejemplo 1 (correspondiente a 25 mg de ingrediente activo) se llenaron a mano en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1. También se envasaron a mano 250 mg de acetato de abiraterona no molido en cápsulas similares. Los perfiles de disolución se midieron por triplicado utilizando un aparato de disolución Varian VK7025 equipado con (6) recipientes de 1000 mL, con detección realizada en un espectrofotómetro Varian UV-Vis a 270 nm. Cada recipiente contenía 900 mL de medio de disolución consistente en 10 mmol de amortiguador de fosfato a pH 6 con 0.1% de SDS añadido. Los experimentos se realizaron a 37°C. Las cápsulas de gelatina dura se colocaron dentro de platinas en espiral antes de iniciar los experimentos de disolución.

Los resultados indican que bajo las condiciones estudiadas, sólo aproximadamente el 10% del acetato de abiraterona no molido (25 mg) se disuelve al cabo de una hora, mientras el 100% del acetato de abiraterona nanoparticulado la disolución (25 mg) se disuelve en aproximadamente 10 minutos (Figura 2).

Ejemplo comparativo

3. Preparación de acetato de abiraterona en partícula fina

Se obtuvo el acetato de abiraterona del Chongqing Pharmaceutical Research Institute (China). El monohidrato de lactosa NF fue obtenido de Meggle Pharma (CapsuLac® 60). El lauril sulfato de sodio NF fue obtenido de Cognis (Texapon® K12 P PH). Para preparar el acetato de abiraterona nanoparticulado se utilizó un molino mezclador SPEX Sample Prep 5100 (Metuchen, NJ) con un vial para molienda fina de acero inoxidable de 2.5

ml y dos bolas para molienda fina de acero inoxidable de ¼". En cada experimento, se añadieron 100 mg de polvo premezclado, se tapó el vial para molienda fina y se hizo funcionar el molino mezclador durante 20 minutos. El polvo molido utilizado para el análisis de tamaño de partícula consistió en acetato de abiraterona (30 mg), monohidrato de lactosa (68.5 mg) y lauril sulfato de sodio (1.5 mg). El polvo molido utilizado para los estudios de disolución consistió en acetato de abiraterona (20 mg), monohidrato de lactosa (78.5 mg) y lauril sulfato de sodio (1.5 mg). A fin de disponer de material suficiente para las pruebas de disolución, se combinó el polvo molido de varios experimentos.

Ejemplo comparativo

4: Análisis del tamaño de partícula de acetato de abiraterona molido y no molido

Las muestras de polvo molido del Ejemplo 3 se analizaron añadiendo 26 mg de material molido (6 mg de acetato de abiraterona) a 5 ml de solución acuosa de polivinilpirrolidona al 0.1% p/p (PVP; BASF Kollidon® 30), y luego aplicando ultrasonido con una bocina externa de ultrasonido (Branson Digital Sonifier®) durante 5 segundos, a una amplitud del 20% seguida de una pausa de 15 segundos. Este ciclo se continuó hasta que el tiempo total de aplicación de ultrasonido alcanzó un minuto. A continuación, se añadió gota a gota esta suspensión a la celda de muestra de un analizador de tamaño de partícula Malvern Mastersizer 3000 (unidad de bomba Malvern Hydro MV) que contenía 125 ml de PVP al 0.1%. A continuación, se dejó agitar la muestra durante 5 minutos antes de realizar las mediciones. Los datos de las mediciones finales se presentan en la Tabla 1 y se representan gráficamente en la Figura 3.

Para comparar, también se determinó la distribución del tamaño de partícula del acetato de abiraterona no molido (sustancia farmacológica cruda). Las condiciones de medición fueron similares a las descritas anteriormente, con la excepción de que el acetato de abiraterona no molido fue añadido directamente a la unidad de bomba Malvern Hydro MV que contenía 130 ml de PVP al 0.1%. Fue necesario añadir 26 mg de acetato de abiraterona no molido, directamente a la unidad de bombeo Malvern para obtener valores de oscurecimiento similares a los del material molido. A continuación, se sometió el acetato de abiraterona a 1 minuto de aplicación de ultrasonido en baño a una amplitud del 100%. A continuación, se dejó agitar la muestra durante 5 minutos antes de realizar las mediciones. Los datos de estas mediciones se presentan en la Tabla 1 y se representan gráficamente en la Figura 3. Los resultados indican que el material de acetato de abiraterona molido contenía sustancia farmacológica en partículas finas y que el tamaño de las partículas de fármaco en el material de acetato de abiraterona molido era sustancialmente menor (más de 10 veces) que en el material no molido. No se midieron partículas finas de acetato de abiraterona en la muestra de fármaco no molido.

Ajustes del Malvern Mastersizer 3000:

Propiedades ópticas del acetato de abiraterona:	Índice de refracción: 1.583
	Absorción: 0.01
Propiedades ópticas del dispersante:	Índice de refracción: 1.33

Tiempo de medición de la muestra:	10 segundos
Tiempo de medición de fondo:	10 segundos
Número de ciclos de medición:	3 (Los resultados comunicados son una media de éstos)
Retraso entre ciclos:	0
Ajuste del agitador:	2000 rpm

Tabla 1: Datos comparativos de distribución del tamaño de partícula de acetato de abiraterona molido y no molido (estadística de volumen)

	D ₁₀ (µm)	D ₅₀ (µm)	D ₉₀ (µm)	D _{4,3} (µm)
Molienda	0.0858	0.215	0.657	0.490
No molido	8.18	21.8	47.3	28.1

Ejemplo comparativo

5: Disolución de mezclas de polvo de acetato de abiraterona molido y no molido

Se determinó el comportamiento de disolución de la mezcla en polvo de acetato de abiraterona molido preparada en el Ejemplo 3, usando una unidad de prueba de disolución Sotax AT7 Smart automatizada equipada con un espectrómetro visible UV Thermo Fisher Scientific (Modelo # EV0300 PC). El medio de disolución fue una solución de HCl 0.01 N (pH=2). Los recipientes de disolución USP se llenaron con 1000 ml de medio y se equilibraron a 37°C. Los ajustes de disolución se realizaron de acuerdo con el aparato USP tipo

5 Il con una velocidad del agitador de 100 rpm. Se utilizaron dos filtros en línea en serie con tamaños de poro de 0.7 μm y 2.7 μm . La absorbancia se midió a $\lambda=236\text{nm}$. Los estudios de disolución se realizaron añadiendo muestras duplicadas de mezclas de polvo de acetato de abiraterona molido y no molido directamente a los medios de disolución. La mezcla de polvo no molido era idéntica en composición a la mezcla de polvo molido, pero no se procesó en el molino. Se utilizó una dosis de acetato de abiraterona de 100 mg para las muestras molidas y no molido, lo que correspondió a un peso total del polvo de 500.0 mg. Para los estudios de disolución del polvo, se realizaron mediciones a los 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110 y 120 minutos. Los resultados de la disolución se grafican como porcentaje de acetato de abiraterona disuelto. Los resultados de este estudio comparativo se presentan en el cuadro 2 y se ilustran gráficamente en la figura 4. Los resultados muestran que el acetato de abiraterona nanoparticulado molido se disolvió más rápidamente y en mayor porcentaje que el material no molido.

Tabla 2: Velocidades de disolución comparativas de acetato de abiraterona de partícula fina molido y del acetato de abiraterona no molido (n=2)

Tiempo (min)	Acetato de Abiraterona molido (%)		Acetato de Abiraterona no molido(%)	
	Promedio de % Disuelto	Desviación estándar	Promedio de % Disuelto	Desviación estándar
0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	8.0	0.0	3.8	0.3
4	11.9	0.7	6.2	0.5
6	14.3	1.0	7.7	0.6
8	16.1	0.9	9.2	0.6
10	17.6	1.1	9.9	0.0
15	19.9	0.7	12.3	1.0
20	21.5	0.5	13.3	0.6
25	22.8	0.3	14.7	0.9
30	23.8	0.2	15.8	0.8
35	24.6	0.1	16.7	0.7
40	25.2	0.2	17.3	0.4
45	25.7	0.3	18.0	0.3
50	26.2	0.4	18.6	0.2
55	26.6	0.6	19.2	0.1
60	26.9	0.7	19.5	0.1
70	27.6	0.8	20.3	0.2
80	28.0	0.9	21.0	0.2
90	28.4	1.0	21.4	0.3
100	28.7	1.0	21.8	0.3

110	29.0	1.1	22.2	0.3
120	29.3	1.2	22.5	0.3

Ejemplo 6: Estabilidad de las mezclas de polvo de acetato de abiraterona

Cuando se molieron en seco partículas de acetato de abiraterona de más de varios micrómetros de diámetro con monohidrato de lactosa y lauril sulfato de sodio y luego se analizaron en busca de impurezas, se detectó un 0.4-0.6% de impurezas totales (%AUC). Cuando este producto farmacéutico intermedio (DPI) molido se transformó posteriormente en comprimidos, se observó que el nivel de impurezas era más elevado, aproximadamente 0.5-1.1%. Las pruebas de estabilidad mostraron que las impurezas crecían a 25°C/60%HR y a 40°C/75%HR, pero no crecían a 2-8°C. Además, el crecimiento de las impurezas en los comprimidos era más rápido que en el DPI molido. Además, el crecimiento de impurezas en los comprimidos fue más rápido que en el DPI molido. La Figura 5A (rombos, 5°C; triángulos, 25°C/60% HR; y cruces, 40°C/75% HR) y la Figura 5B (rombos, SoC; cuadrados, 25°C/60% HR y triángulos, 40°C/75% HR) ofrecen una visión general de los niveles de impurezas en lotes de DPI y comprimidos molidos, respectivamente, después de la prueba de estabilidad acelerada. Los comprimidos envasados con una purga de nitrógeno y almacenados refrigerados presentaban un nivel de impurezas aceptablemente bajo, pero es deseable disponer de una formulación que pueda iniciarse en condiciones ambiente.

El aumento observado de impurezas fue comparado con Zytiga®, y se comprobó que el aumento de impurezas observado con el DPI y los comprimidos que contenían acetato de abiraterona en polvo fino, era mayor que el observado con Zytiga®.

El mayor nivel de impurezas en los comprimidos que contienen acetato de abiraterona de partícula fina, en comparación con Zytiga®, podría deberse a varias fuentes, incluyendo, pero sin limitarse a: mayor área superficial del API, mayor proporción de excipientes y diferencia en los excipientes.

Como parte del análisis del crecimiento de impurezas, se examinó el impacto de diversos excipientes útiles para la preparación de comprimidos sobre el nivel de impurezas, mezclando el DPI con diversos excipientes y calentando durante 4 horas a 80°C. Se observó que la celulosa microcristalina (MCC), el lauril sulfato de sodio (SLS), la croscarmelosa de sodio (CCS), el estéril fumarato de sodio (SSF), el estearato de magnesio y el aceite vegetal hidrogenado estaban asociados con un menor nivel de crecimiento de impurezas, que el almidón pregelatinizado, la lactosa secada por atomización, el poloxámero 188, la crosspovidona, el almidón glicolato de sodio. Sin embargo, una mezcla de MCC, SLS, CCS y SSF parecía tener un impacto más perjudicial en la estabilidad de lo que podría sugerir el impacto individual de los componentes.

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

Ejemplo 5: Molienda con antioxidante o agente secuestrante

La molienda en seco del acetato de abiraterona se llevó a cabo en presencia de monohidrato de lactosa y lauril sulfato de sodio y diversos antioxidantes y/o agentes secuestrantes. Así, en un estudio la molienda en seco incluía también una combinación de ácido ascórbico y ácido fumárico o una combinación de hidroxianisol butilado (BHA) y hidroxitolueno butilado (BHT). Este estudio produjo la Fórmula DPI Ascórbico/Fumárico y la Fórmula DPI BHA/BHT, como se muestra en la Tabla 3. Ambas fórmulas DPI contenían acetato de abiraterona con una [D90] menor que 1,000 nm y, por tanto, contienen acetato de abiraterona en partícula fina

Tabla 3: Fórmula DPI que Contiene Agente Antioxidante o Secuestrante

Ingrediente	Función	Fórmula DPI Ascórbico/Fumárico % p/p	Fórmula DPI BHA/BHT % p/p
Acetato de abiraterona	Activo	30.00	30.00
Monohidrato de lactosa	Compuesto de molienda fina	67.35	67.65
Lauril sulfato de sodio	Agente facilitador	2.25	2.25
Ácido ascórbico	Antioxidante	0.20	

Ingrediente	Función	Fórmula DPI Ascórbico/Fumárico % p/p	Fórmula DPI BHA/BHT % p/p
Ácido fumárico	Agente secuestrante	0.20	
Hidroxianisol butilado (BHA)	Antioxidante		0.05
Hidroxitolueno butilado (BHT)	Antioxidante		0.05
total		100.00	100.00

La estabilidad de las dos Fórmulas DPI en la Tabla 3 fueron probadas bajo condiciones aceleradas (4 hrs a 80°C). En el caso de la Fórmula DPI Ascórbico/Fumárico, las impurezas totales crecieron de 0.23 a sólo 0.80. Para la Fórmula DPI BHA/BHT, las impurezas totales no crecieron (0.38 tanto antes como después de 4 hrs a 80°C). Por el contrario, en una Fórmula DPI en la que el acetato de abiraterona se molió en seco sólo con monohidrato de lactosa y lauril sulfato de sodio (sin antioxidante ni agente secuestrante), las impurezas crecieron de 1.63 inicialmente a 3.86 después de 4 h a 80°C.

Las dos Fórmulas DPI diferentes se utilizaron para preparar dos Fórmulas de comprimidos correspondientes diferentes, como se detalla en la Tabla 4, añadiendo los excipientes indicados a la Fórmula DPI, granulando en seco y formando los comprimidos.

Tabla 4: Comprimido de DPI que Contiene un Agente Antioxidante o Secuestrante

		Fórmula de comprimidos Ascórbico/Fumárico	Fórmula de comprimidos BHA/BHT
	Función	% p/p	% p/p
Fórmula DPI Ascórbico/Fumárico (acetato de abiraterona, monohidrato de lactosa, SLS, ácido ascórbico, ácido fumárico)		47.62	
Fórmula DPI BHA/BHT (acetato de abiraterona, monohidrato de lactosa, SLS, BHA, BHT)			47.62
Celulosa microcristalina	Diluyente, desintegrante, ayuda de compactación	44.53	44.53
Lauril sulfato de sodio	Humectante	0.35	0.35
Croscarmelosa de sodio	Desintegrante	7.0	7.0
Estearil fumarato de sodio	Lubricante	0.5	0.5
Total		100	100

La estabilidad de las dos Fórmulas de Comprimido fue probada bajo condiciones aceleradas (4 h a 80°C). En el caso de la Fórmula de Comprimidos Ascórbico/Fumárico, las impurezas totales crecieron de 0.31 a sólo 0.38. En el caso de la fórmula de comprimidos BHA/BHT, las impurezas totales crecieron de 0.41 a sólo 0.44. Esto demuestra que la adición de antioxidantes y/o agente secuestrante durante la molienda puede mejorar dramáticamente la estabilidad.

La velocidad de disolución del acetato de abiraterona en el Comprimido Ascórbico/Fumárico y en la Fórmula de Comprimido BHA/BHT fue probada usando el USP Apptartus II a 75 rpm (900 ml de amortiguador de fosfato pH 4.5 (0.1% de SLS)). También se probó una formulación similar en la que ni el BHT/BHA ni el ácido fumárico/ácido ascórbico estaban presentes durante la molienda (Fórmula 3 de Comprimido). Como se muestra en la Figura 6 (triángulos, Fórmula 3 de Comprimido; cuadrados, Fórmula de Comprimido BHA/BHT; rombos, Fórmula de Comprimido ascórbico/fumárico), para los tres tipos de comprimidos, 80% - 90% del acetato de abiraterona se disolvió en 10 minutos.

- 5 Para comparar la velocidad de disolución con una formulación convencional de acetato de abiraterona, se probó un comprimido de Zytiga de 250mg, cortado a un peso equivalente de 100 mg bajo las condiciones de disolución descritas anteriormente, junto con la Fórmula de Comprimidos sin antioxidantes ni agente secuestrante. Como puede observarse en la Figura 7 (rombos, fragmento de comprimido de Zytiga de 100 mg; cuadrados Fórmula 3 de comprimido), la Fórmula de Comprimido sin antioxidantes ni agente secuestrante, que contiene acetato de abiraterona de partícula fina, se disolvió mucho más rápidamente que la porción de 100mg del comprimido de Zytiga.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de dosificación unitaria que comprende:

- (i) acetato de abiraterona;
 - (ii) uno o más de un compuesto de molienda fina que puede ser molido, seleccionado entre monohidrato de lactosa, lactosa anhidra y manitol;
 - (iii) uno o más de un agente facilitador seleccionado entre lauril sulfato de sodio, povidona y un ácido esteárico o sales o ésteres del mismo; y
 - (iv) uno o más de un antioxidante seleccionado entre ácido ascórbico, hidroxianisol butilado (BHA) y hidroxitolueno butilado (BHT) y/o uno o más de un agente secuestrante seleccionado entre el ácido fumárico, ácido tartárico y ácido cítrico;
- en donde $[D_{50}]$ determinado sobre una base de volumen de partícula del acetato de abiraterona en la composición es mayor que 100nm y menor que uno de: 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm y 200nm;
- en donde la composición se produce por molienda en seco; y
- en donde la velocidad de disolución del acetato de abiraterona en la composición es tal que cuando una muestra que contiene 100mg de acetato de abiraterona se prueba en 900 ml de amortiguador de fosfato con pH 4.5 que comprende 0.1% de lauril sulfato de sodio (SLS), utilizando el USP Apparatus II a 75 rpm, al menos el 80% del acetato de abiraterona se disuelve en 15 min o menos, o en 10 min o menos.

2. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en donde $[D_{90}]$ determinado sobre una base de volumen de partícula del acetato de abiraterona es mayor que 100nm y es menor que uno de: 1000nm, 900nm, 800nm, 700nm, 600nm, 500nm, 400nm, 300nm y 200nm.

3. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la composición farmacéutica de dosificación unitaria es un comprimido que contiene 10-400mg de acetato de abiraterona

4. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la $AUC_{0-\infty}$ media de la composición de dosificación unitaria, cuando se administra a un macho adulto con una comida baja en grasa (7% de grasa, 300 calorías), es 2 veces o menos mayor que cuando se administra en estado de ayuno.

5. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la $AUC_{0-\infty}$ media de la composición de dosificación unitaria, cuando se administra a un macho adulto con una comida alta en grasa (57% de grasa, 825 calorías), es 5 veces o menos mayor que cuando se administra en estado de ayuno.

6. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la $C_{máx}$ media de la composición de dosificación unitaria, cuando se administra a un macho adulto con una comida baja en grasa (7% de grasa, 300 calorías), es 2 veces o menos mayor que cuando se administra en estado de ayuno.

7. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la $C_{máx}$ media de la composición de dosificación unitaria, cuando se administra a un macho adulto con una comida alta en grasa (57% de grasa, 825 calorías), es 5 veces o menos mayor que cuando se administra en estado de ayuno.

8. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración, en donde se administra una dosis diaria de 100-900 mg de acetato de abiraterona.

9. La composición farmacéutica de dosificación unitaria para uso de la reivindicación 8, en donde se administra una dosis diaria de 200-500 mg de acetato de abiraterona.

10. La composición farmacéutica de dosificación unitaria para uso de la reivindicación 9, en donde se administra una dosis diaria de 300-500 mg de acetato de abiraterona.

11. La composición farmacéutica de dosificación unitaria para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, comprendiendo además administrar un glucocorticoide seleccionado entre prednisona, prednisolona y metilprednisolona.

12. La composición farmacéutica de dosificación unitaria para uso de la reivindicación 10, en donde el glucocorticoide es metilprednisolona.

13. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica de dosificación unitaria para uso de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el agente facilitador es lauril sulfato de sodio o povidona.

- 5 14. La composición farmacéutica de dosificación unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica de dosificación unitaria para uso de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el compuesto de molienda fina que puede ser molido es monohidrato de lactosa, el agente facilitador es lauril sulfato de sodio, y el antioxidante es seleccionado entre uno o más de hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y ácido ascórbico.

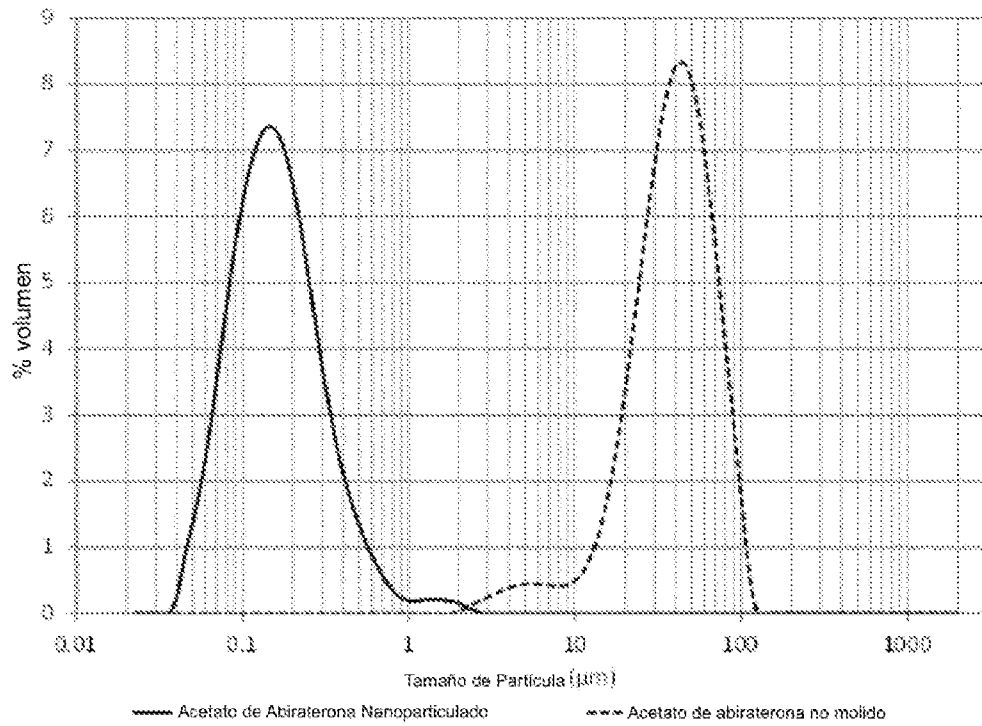


FIGURA 1

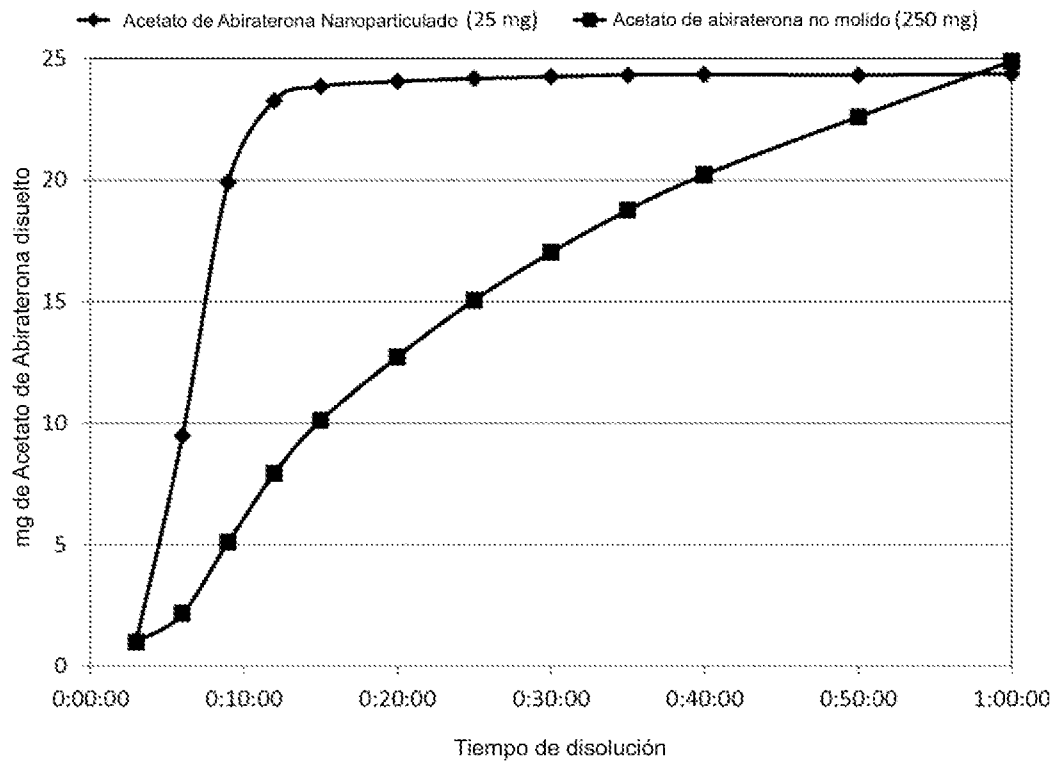


FIGURA 2

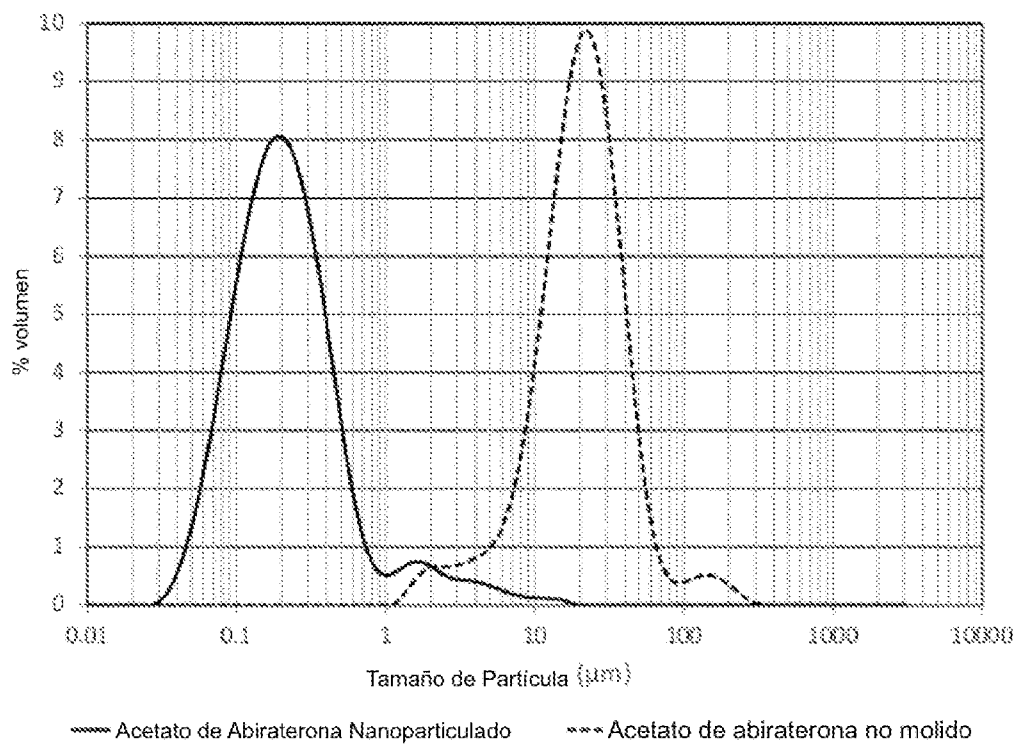


FIGURA 3

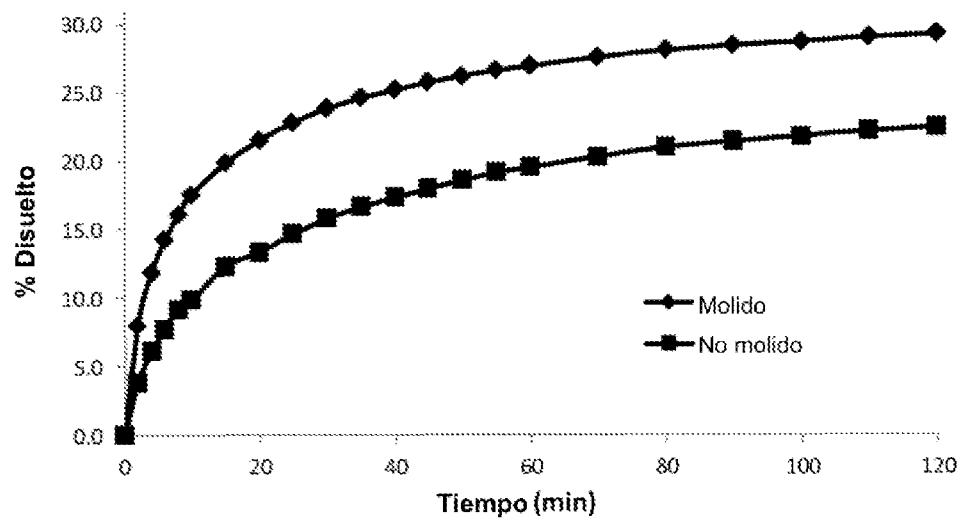


FIGURA 4

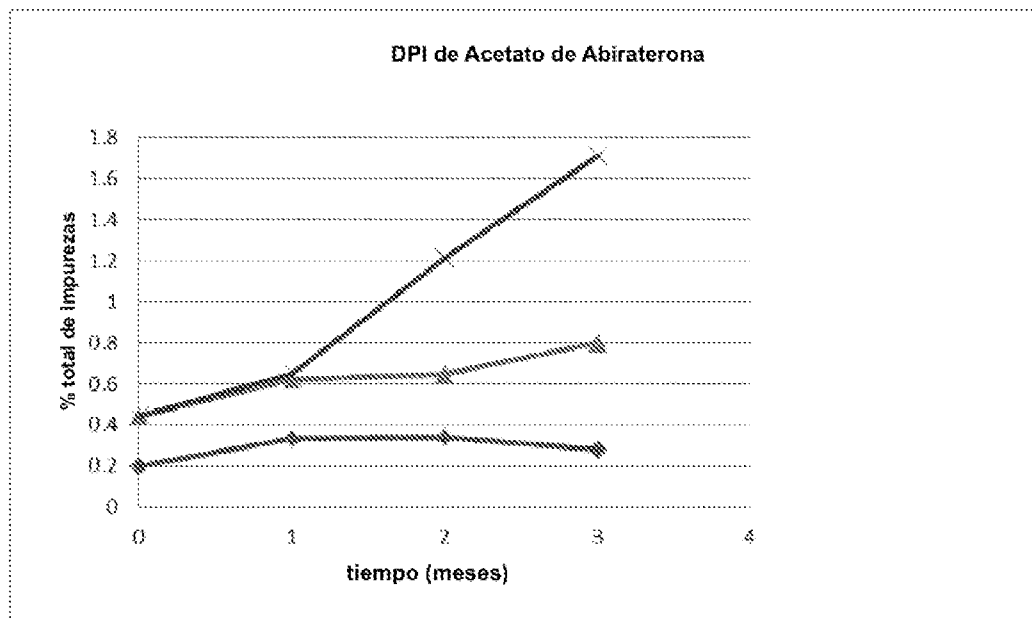


FIGURA 5A

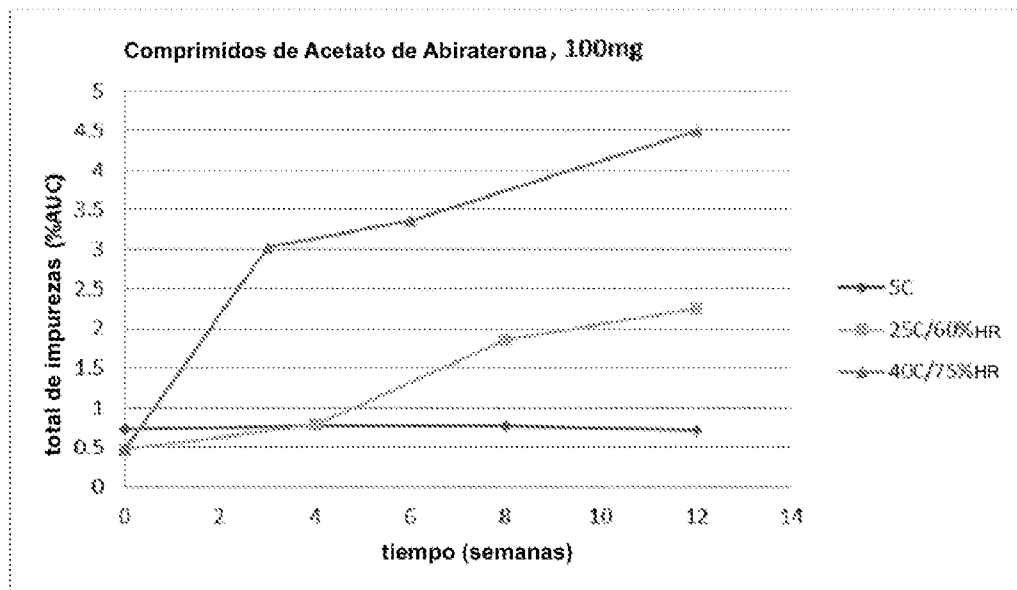


FIGURA 5B

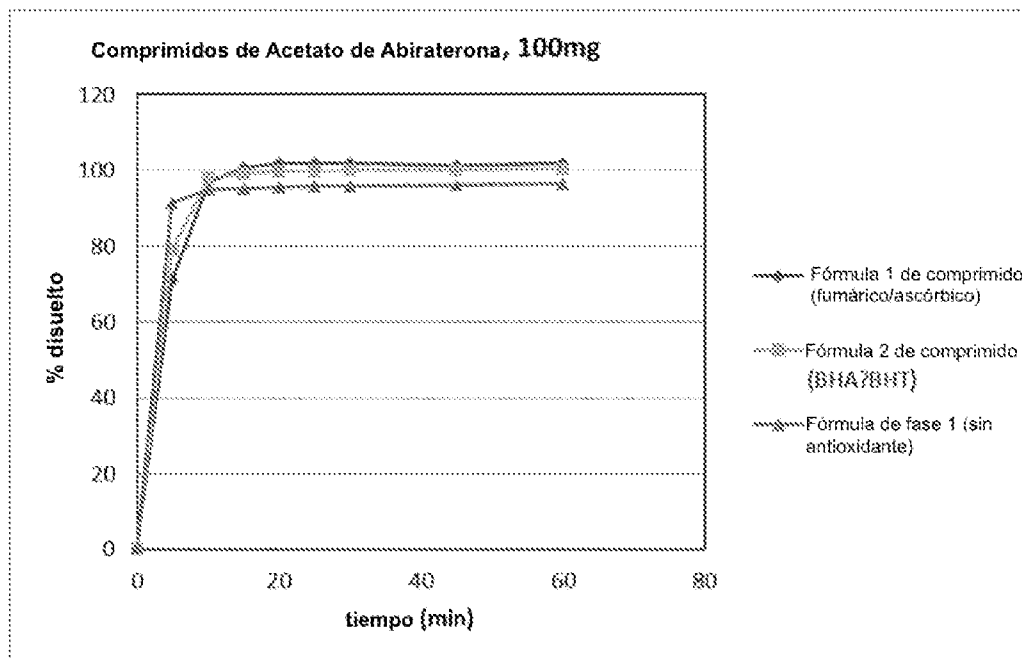


FIGURA 6

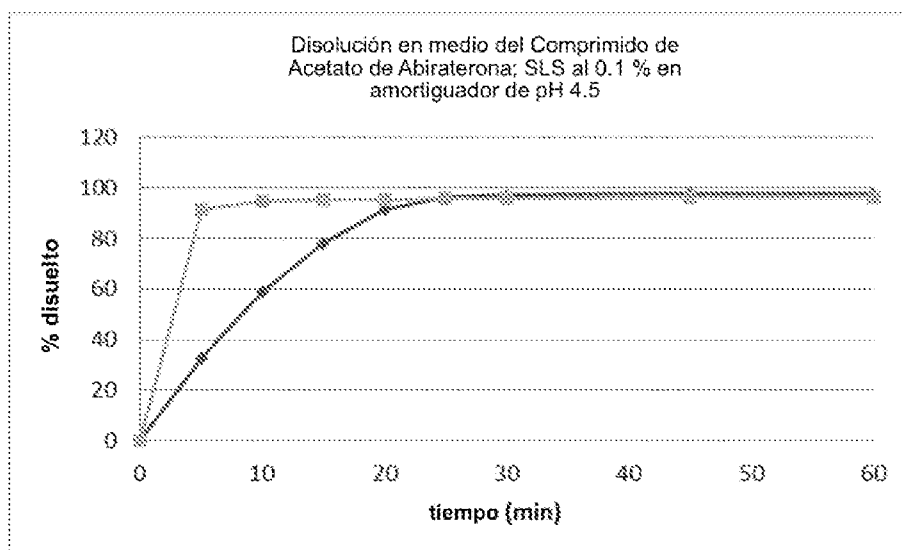


FIGURA 7