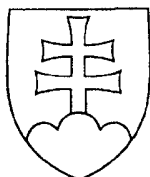


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **984-2002**
(22) Dátum podania prihlášky: **8. 1. 2001**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 3. 2010**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2010**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0000313.7, 0008837.7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **10. 1. 2000, 12. 4. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB, GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 5. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **8. 3. 2010**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/GB01/00049**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/51056**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

287221

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2010):

A61K 31/565

A61K 47/14

A61K 47/44

A61P 35/00

(73) Majiteľ: **ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;**

(72) Pôvodca: **Evans John Raymond, Macclesfield, Cheshire, GB;**
Grundy Rosalind Ursula, Macclesfield, Cheshire, GB;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutická formulácia obsahujúca fulvestrant**

(57) Anotácia:
Farmaceutická formulácia s predĺženým uvoľňovaním na intramuskulárne podanie, ktorá obsahuje fulvestrant v ricínoleátovom nosiči, farmaceuticky prijateľné bezvodé esterové rozpúšťadlo a farmaceuticky prijateľný alkohol. Formulácia poskytuje koncentráciu fulvestrantu v krvnej plazme najmenej 2,5 ng/ml počas dvoch týždňov.

SK 287221 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka novej farmaceutickej formulácie s predĺžením uvoľňovaním (sustained release) upravenej na injekčné podávanie, ktorá obsahuje zlúčeninu 7 α [9-(4,4,5,5,5-pentafluórpentylsulfynyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol, hlavne formulácie upravenej na injekčné podávanie, obsahujúcej zlúčeninu 7 α [9-(4,4,5,5,5-pentafluórpentylsulfynyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol, v roztoku ricínoleátu ako nosiča, ktorá ďalej obsahuje najmenej jeden alkohol a bezvodý ester ako rozpúšťadlo, ktoré je miešateľné s ricínoleátovým nosičom.

Doterajší stav techniky

Zbavenie sa estrogénov má zásadný význam pre liečbu mnohých benígnych a malígnych ochorení prsníka a rozmnožovacieho ústrojenstva. U žien pred menopauzou sa to dosahuje odstránením ovariálnej funkcie chirurgickými, rádioterapeutickými alebo medicínskymi prostriedkami a u žien po menopauze použitím inhibítorov aromatázy.

Alternatívnym prístupom k odstráneniu estrogénu je antagonizovanie estrogénov antiestrogénmi. Sú to lieky, ktoré sa viažu na estrogénové receptory (ER) a dopĺňajú ich tie, ktoré sú prítomné v jadre tkaniva reagujúceho na estrogén. Bežné nesteroidné antiestrogény, ako je tamoxifén, účinne súťažia vo viazaní sa na ER, ale ich účinnosť je často obmedzená nimi vykazovaným čiastočným antagonizmom, ktorý vedie k neúplnej blokade aktivity sprostredkovanej estrogénom (Furr a Jordan 1984, May a Westley 1987).

Potenciál, že budú nesteroidné antiestrogény mať agonistické vlastnosti, viedol k výskumu nových zlúčenín, ktoré by viazali ER s vysokou afinitou, bez toho, aby aktivovali niektorú z normálnych transkripčných hormónových odpovedí a z toho vyplývajúce prejavy estrogénov. Takéto molekuly by boli „čisté“ antiestrogény, čím by sa jasne odlišovali od tamoxifénových ligandov a boli by schopné vyvolať úplné odstránenie trofických účinkov estrogénov. Takýmto zlúčeninám sa hovorí downregulatory estrogénových receptorov (Estrogen Receptor-Downregulators, t. j. skrátené E.R.D.). Úvaha okolo návrhu a skúšania nových, čistých antiestrogénov bola popísaná v publikáciách Bowler a kol. 1989, Wakeling 1990a, 1990b, 1990c, Wakeling a Bowler 1987, 1988, pozri citácie ďalej.

Steroidné analógy estradiolu s alkylsulfinylovým bočným reťazcom v polohe 7 α poskytli prvé príklady zlúčenín nemajúcich estrogénovú aktivitu (Bowler a kol. 1989). Jeden z nich, 7 α [9-(4,4,5,5,5-pentafluórpentylsulfynyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol, sa vybral na intenzívne štúdium na základe jeho čisto estrogén antagonistickej aktivity a podstatne zvýšenej antiestrogénovej účinnosti oproti iným dostupným antiestrogénom. Výsledky skúmania *in vitro* a počiatočné klinické skúsenosti so 7 α [9-(4,4,5,5,5-pentafluórpentylsulfynyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diolom zvýšili záujem o vývoj liečiva ako terapeutického prostriedku na indikácie závislé od estrogénu, ako je rakovina prsníka a niektoré benígne gynekologické stavy.

7 α [9-(4,4,5,5,5-Pentafluórpentylsulfynyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diolu alebo ICI 182 780 sa prideliť medzinárodný všeobecný názov (international non-proprietary name) fulvestrant, ktorý sa tu ďalej používa. Keď sa uvádza fulvestrant, zahŕňajú sa doň i jeho farmaceuticky prijateľné soli a všetky ich možné solváty.

Fulvestrant sa viaže na ER s afinitou podobnou afinitu estradiolu a úplne blokuje rast stimulačnej činnosti estradiolu na bunky ľudského karcinómu prsníka *in vitro*; je v tomto ohľade oveľa silnejší a účinnejší ako tamoxifén. Fulvestrant úplne blokuje uterotrofnú činnosť estradiolu pri potkanoch, myšiach a opiciach, a tak tiež blokuje uterotrofnú aktivitu tamoxifénu.

Pretože fulvestrant nemá žiadnu stimulačnú aktivitu podobnú estrogénu, ktorá je charakteristická pre klinicky dostupné antiestrogény, ako je tamoxifén alebo toremifén, môže ponúknuť lepšiu terapeutickú aktivitu, ktorá je charakterizovaná rýchlejšou, úplnou alebo dlhšie trvajúcou regresiou tumoru, nižším výskytom alebo rýchlosťou vzniku rezistencie na liečbu a znížením invazívnosti tumoru.

Pri intaktných dospelých potkanoch dosahuje fulvestrant maximálnu regresiu uteru pri dávkovaní, ktoré nepriaznivo neovplyvňuje hustotu kostí alebo nevedie k zvýšenej sekrécii gonadotropínu. Ak by to bola pravda aj u ľudí, tieto zistenia by mohli mať mimoriadnu klinickú dôležitosť. Znížená hustota kostí obmedzuje dobu trvania estrogén-ablatívnej liečby kvôli endometrióze. Fulvestrant neblokuje hypotalamové ER. Ablácia estrogénu takisto spôsobuje alebo zhoršuje návaly tepla a iné symptómy menopauzy; fulvestrant takéto účinky nespôsobí, pretože neprekračuje krvnú mozgovú bariéru.

Európska patentová prihláška č. 0 138 504 opisuje, že niektoré steroidové deriváty sú účinné antiestrogénové činidlá. Opis zahŕňa informácie týkajúce sa prípravy steroidových derivátov. Hlavne v príklade 35 sa opisuje zlúčenina 7 α [9-(4,4,5,5,5-pentafluórpentylsulfynyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol, ktorá je výslovne pomenovaná v nároku 4. Rovnako je napísané, že zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť k dispozícii na použitie vo forme farmaceutickej kompozície zahŕňajúcej steroidový derivát podľa vynálezu spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičom. Uvádza sa v ňom, že prípravok môže byť vo forme vhodnej na orálne alebo parenterálne podávanie.

Fulvestrant ukazuje spolu s inými steroidnými zlúčeninami určité fyzikálne vlastnosti, ktoré robia vytvorenie prípravku s týmito zlúčeninami obtiažne. Fulvestrant je obzvlášť lipofilná molekula, aj keď sa porovnáva s inými steroidnými zlúčeninami a jeho rozpustnosť vo vode je mimoriadne nízka, v podstate 10 ng/ml (je to odhad z roztoku v zmesi vody a rozpúšťadla, pretože takto nízke merania by sa nedali dosiahnuť v roztoku len z vody).

V súčasnosti existuje rad dlhodobu sa uvoľňujúcich injekčne podávaných steroidných prípravkov, ktoré sa obchodne využívajú. Tieto prípravky bežne používajú olej ako rozpúšťadlo a môžu v nich byť ďalšie excipienty. Ďalej uvedená tabuľka 1 opisuje niekoľko obchodne využívaných, injekčne podávaných prípravkov s predĺženým účinkom.

V prípravkoch v tabuľke 1 sa použil rad rôznych olejov na rozpustenie zlúčeniny a ďalšie excipienty, ako je benzylbenzoát, benzylalkohol a etanol. Objemy oleja potrebného na prevedenie steroidnej aktívnej zložky do roztoku sú nízke. Je možné dosiahnuť dlhodobé uvoľňovanie v rozmedzí 1 až 8 týždňov.

Tabuľka 1: Dlhodobu pôsobiace intramuskulárne injekcie na báze oleja

Názov produktu	Steroid	Dávka	Typ	Firma	Zdroj	Olej	BzBz	BzOH	EtOH	Dávka	Dávkovanie
SUSTANON 100	Testosterón-propionát	30 mg	Androgén	Organon	List s údajmi ABPI Firma 1999	arachisový		0,1 ml		1 ml	3 týždne
	Testosterón-fenylpropionát	60 mg									
	Testosterón-izokaproát	60 mg									
	Testosterón-dekanoát	100 mg									
PROLUTION DEPOT	Hydroxyprogesterónhexanoát	250 mg/ml	Progestogén	Schering HC	List s údajmi ABPI Firma 1999	Ricinový	až do 46 %			1 alebo 2 ml	1 týždeň
TOCOGESTAN	Hydroxyprogesterónenantiát	200 mg	Progestogén	Theramax	Dict. Vidal 1999	Etyloléat	*40 %			2 ml	< 1 týždeň
	Progesterón	50 mg									
	α-Tokoferol	250 mg									
TROPHOBOLINE	Estrapronikát	1,3 mg	zmiešaný	Theramax	Dict. Vidal 1997	Olivový	45 %			1 ml	15 až 30 dní
	Nandrolónundekanoát	50 mg									
	Hydroxyprogesterónheptanoát	80 mg									
NORISTERAT	Noretisterón-enantiát	200 mg	Antikoncepcia	Schering HC	List s údajmi ABPI Firma 1999	Ricinový	áno			1 ml	8 týždňov
BENZOGYNO-ESTRYL	Estradiolhexahydrobenzoát	5 mg	Estradiol	Roussel	Dict. Vidal 1998	Arachis				1 ml	1 týždeň
PROGESTERONERETARD	Hydroxyprogesterónkaproát	250 mg/ml	Progestogén	Pharlon	Dict. Vidal 1999	Ricinový	áno			1 alebo 2 ml	1 týždeň
GRAVIBINAN	Estradiol 17-β-valerát	5 mg/ml	zmiešaný	Schering HC	Dict. Vidal 1999	Ricinový	áno			1 alebo 2 ml	1 až 2 týždne
	Hydroxyprogesterónkaproát	250 mg/ml									
PARABOLAN	Trenbolón	76 mg	Androgén	negma	Dict. Vidal 1997	arachisový		75 mg	45 mg	1,5 ml	2 týždne
DELESTROGEN	Estradiol valerát	20 mg/ml	Estradiol	BMS	J.Pharm. Sci. (1964) 53(8)891	Ricinový	78 %	20 %	2 %		
		40 mg/ml					58 %	40 %	2 %		
DELALUTIN	17-hydroxyprogesterón	250 mg/ml	Progestogén	DMS	J.Pharm. Sci. (1964) 53(8)891	Castor	áno	áno	do 2 %	2	

BzBz = benzylbenzoát; BzOH = benzylalkohol; EtOH = etanol

Dict.Vidal = Dictionnaire Vidal

% sú hmotn./obj. a * = približne podľa priameho merania jednej vzorky

V US 5 183 814, príklade 3 sa popisuje prípravok s fulvestrantom na injekcie na báze oleja, ktorý zahŕňa 50 mg fulvestrantu, 400 mg benzylalkoholu a dostatok ricínového oleja, aby sa roztok doplnil na 1 ml. Výroba prípravku popísaného v US 5 183 814 v prevádzkovom meradle bude komplikovaná kvôli vysokej koncentrácii alkoholu. Preto existuje potreba znížiť koncentráciu alkoholu v prípravkoch s fulvestrantom a pritom zabrániť vyzrážaniu fulvestrantu z prípravku.

Tabuľka 2 uvádza rozpustnosť fulvestrantu v rade rôznych rozpúšťadiel.

Tabuľka 2: Rozpustnosť fulvestrantu

Rozpúšťadlo	Rozpustnosť (mg/ml pri 25 °C)
Voda	0,001
Arachisový olej	0,45
Sezamový olej	0,58
Ricinový olej	20
Miglyol 810	3,06
Miglyol 812	2,72
Etyloléat	1,25

Benzylbenzoát	6,15
Izopropylmyristát	0,80
Span 85 (povrchovo aktívne činidlo)	3,79
Etanol	>200
Benzylalkohol	>200

Ako je pozorovateľné, fulvestrant je podstatne viac rozpustný v ricínovom oleji ako v ktoromkoľvek inom skúšanom oleji. Väčšia solvatačná schopnosť ricínového oleja pre steroidné zlúčeniny je známa a pripisuje sa vyššiemu počtu hydroxylových skupín v ricínolejovej kyseline, ktorá je hlavnou zložkou mastných kyselín v rámci triglycerolov prítomných v ricínovom oleji - pozri Rifkin a kol. J. Pharm. Sci., (1964) 53, 891.

Ale aj keď sa použije najlepšie rozpúšťadlo na báze oleja, t. j. ricínový olej, zistilo sa, že nie je možné rozpustiť fulvestrant v rozpúšťadle na báze oleja samotného tak, aby sa dosiahla dostatočne vysoká koncentrácia na dávkovanie pacientovi v nízkoobjemovej injekcii a na dosiahnutie terapeuticky významnej rýchlosti uvoľňovania. Aby sa dosiahla terapeuticky významná rýchlosť uvoľňovania, vyžadovalo by množstvo potrebného fulvestrantu, aby bol objem prípravku veľký, najmenej 10 ml. To vyžaduje, aby doktor vstrekol značne veľký objem prípravku, aby podal dostatočne veľkú dávku na liečbu človeka.

V súčasnosti návody doporučujú, aby sa intramuskulárne v jedinej injekcii nevstrekovalo viac ako 5 ml kvapaliny. Požadované farmakologicky aktívne dávky vyžadujú na 1 mesiac pôsobiacu zásobu v podstate 250 mg prípravku fulvestrantu. Preto keď je fulvestrant rozpustený len v ricínovom oleji, musí sa podať v najmenej 10 ml ricínového oleja.

Je možné použiť prídanie organických rozpúšťadiel, v ktorých je fulvestrant voľne rozpustný, ktoré sa miešajú s ricínovým olejom, ako je nejaký alkohol. Keď sa pridá alkohol s vysokou koncentráciou, je možné dosiahnuť prípravky s koncentráciou fulvestrantu v ricínovom oleji väčšou ako 50 mg/ml, čo dáva objemy injekcie menšie ako 5 ml, pozri tabuľku 3.

Odkazy na literatúru:

(1) Bowler J., Lilley T.J., Pittam J.D., Wakeling A.E.: Novel steroidal pure antioestrogens. Steroids (Nové steroidné čisté antiestrogény, steroidy) 989; str. 5471 až 5499;

(2) Wakeling A.E.: Novel pure antioestrogens: mode of action and therapeutic prospects (Nové čisté antiestrogény: spôsob činnosti a terapeutické vyhladky) American New York Academy Science 1990a; 595: str. 348 až 356;

(3) Wakeling A.E.: Steroidal pure antioestrogens (Steroidné čisté antiestrogény); v Lippman M., Dickson R., editori: Regulatory mechanisms in breast cancer (Regulačné mechanizmy pri karcinóme prsníka) Boston: Kluwer Academic, 1990a str. 239 až 257.

(4) Wakeling A.E.: Therapeutic potential of pure antioestrogens in treatment of breast cancer (Liečebný potenciál čistých antiestrogénov pri liečbe karcinómu prsníka) Journal Steroid Biochemistry 1990c: 37, str. 771 až 775.

(5) Wakeling A.E., Bowler J.: Steroidal pure antioestrogens (Steroidné čisté antiestrogény) Journal endocrinology 1987; 112: str. R7-10.

(6) Wakeling A.E., Bowler J.: Biology and mode of action of pure antioestrogens (Biológia a spôsob činnosti čistých antiestrogénov) Journal Steroid Biochemistry 1988; 3: str. 141 až 147.

Podstata vynálezu

Neočakávané sa zistilo, že prídanie bezvodého esteru ako rozpúšťadla, ktorý je miešateľný s ricínovým olejom a alkoholom, prekvapujúco uľahčuje rozpúšťanie fulvestrantu do koncentrácie najmenej 50 mg/ml, pozri tabuľku 3. Toto zistenie je neočakávané, pretože rozpustnosť fulvestrantu v bezvodých esterových rozpúšťadlách, pozri tabuľku 2, je podstatne nižšia, ako je rozpustnosť fulvestrantu v alkohole. Rozpustnosť fulvestrantu v bezvodých esterových rozpúšťadlách je tiež nižšia, ako je rozpustnosť fulvestrantu v ricínovom oleji.

Predmetným vynálezom je teda farmaceutická formulácia zahŕňajúca fulvestrant, výhodne fulvestrant v množstve 3 až 10 % hmotn./obj., 4 až 9 % hmotn./obj., 4 až 8 % hmotn./obj., 4 až 7 % hmotn./obj., 4 až 6 % hmotn./obj. a najvýhodnejšie približne 5 % hmotn./obj. v ricínoleátovom nosiči, farmaceuticky prijateľné bezvodé esterové rozpúšťadlo a farmaceuticky prijateľný alkohol, pričom formulácia je upravená na intramuskulárne podanie a dosiahnutie terapeuticky významnej koncentrácie fulvestrantu v krvnej plazme počas najmenej 2 týždňov.

Ďalej vynález spočíva vo farmaceutickej formulácii upravenej na intramuskulárnu injekciu a zahŕňajúcej fulvestrant, 30 % hmotn. alebo menej farmaceuticky prijateľného alkoholu, vztiahnuté na objem formulácie, najmenej 1 % hmotn. farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla, miešateľného v ricínoleátovom nosiči na objem formulácie a dostatočného množstva ricínoleátového nosiča tak, aby sa pripravila formulácia, ktorá je schopná po vstreknutí injekcií dosahovať terapeuticky významnú koncentráciu fulves-

trantu v krvnej plazme počas 2 týždňov.

Ďalej vynález zahŕňa farmaceutickú formuláciu upravenú na intramuskulárnu injekciu, ktorá zahŕňa fulvestrant, 35 %, výhodne 30 % a ideálne 25 % hmotn. alebo menej farmaceuticky prijateľného alkoholu na objem zmesi, najmenej 1 %, výhodne aspoň 5 %, alebo ideálne až 10 % hmotn. farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla, miešateľného s ricínoleátovým nosičom, vztiahnuté na objem formulácie a dostatočné množstvo ricínoleátového nosiča tak, aby sa pripravila formulácia obsahujúca najmenej 45 mg/ml fulvestrantu.

Aby sa zabránilo všetkým pochybnostiam pri použití termínu % hmotn./obj. formulácie pre zložky formulácie, uvádza sa ďalej, že sa má na mysli to, že v jednotke objemu formulácie je určité percento hmotnostné zložky. Napríklad 1 % hmotn./obj. formulácie bude obsahovať v 100 ml objeme formulácie 1 g zložky. Pre názornosť sa uvádza, že to znamená:

x % hmotn./obj. formulácie	znamená	hmotnosť x v 1 ml formulácie
30 %		300 mg
20 %		200 mg
10 %		100 mg
5 %		50 mg
1 %		10 mg

Zvlášť výhodné farmaceutické formulácie podľa vynálezu sú opísané, pričom

(1) celkový objem formulácie je 6 ml alebo menej, a koncentrácia fulvestrantu je aspoň 45 mg/ml,

(2) celkové množstvo fulvestrantu vo formulácii je 250 mg alebo viac, a celkový objem formulácie je 6 ml alebo menej,

(3) celkové množstvo fulvestrantu vo formulácii je 250 mg a celkový objem formulácie je 5 až 5,25 ml.

Je výhodou, že vo formulácii môže byť zahrnutý prebytok formulácie, aby sa umožnilo prítomnému lekárovi alebo ošetrovateľovi, aby bol schopný podať požadovanú dávku. Takže, keď je požadovaná dávka 5 ml, bude výhodou, ak bude vo formulácii takisto prítomný prebytok až 0,25 ml, výhodne až 0,15 ml. Formulácia bude spravidla k dispozícii v ampulke alebo v predtým naplnenej injekčnej striekačke, ktorá obsahuje jednotkovú dávku formulácie tak, ako je tu opísaná, čo je ďalšia súčasť vynálezu.

Výhodné koncentrácie farmaceuticky prijateľného alkoholu, prítomné v ktoromkoľvek z tu už uvedených formulácií, sú najmenej 3 % hmotn./obj., najmenej 5 % hmotn./obj., najmenej 7 % hmotn./obj., najmenej 10 % hmotn./obj., najmenej 11 % hmotn./obj., najmenej 12 % hmotn./obj., najmenej 13 % hmotn./obj., najmenej 14 % hmotn./obj., najmenej 15 % hmotn./obj. a výhodne najmenej 16 % hmotn./obj. Výhodné maximálne koncentrácie farmaceuticky prijateľného alkoholu prítomné vo formulácii sú 28 % hmotn./obj. alebo menej, 22 % hmotn./obj. alebo menej a 20 % hmotn./obj. alebo menej. Výhodné rozsahy farmaceuticky prijateľného alkoholu, prítomné v tu už uvedených formuláciách, sú vybrané z minimálnej alebo maximálnej tu už uvedenej hodnoty a výhodne sú 3 až 35 % hmotn./obj., 4 až 35 % hmotn./obj., 5 až 35 % hmotn./obj., 5 až 32 % hmotn./obj., 7 až 32 % hmotn./obj., 10 až 30 % hmotn./obj., 12 až 28 % hmotn./obj., 15 až 25 % hmotn./obj., 17 až 23 % hmotn./obj., 18 až 22 % hmotn./obj. a ideálne 19 až 21 % hmotn./obj..

Farmaceuticky prijateľný alkohol sa môže skladať z jedného alkoholu alebo zmesi dvoch alebo viacerých alkoholov, výhodne zmesi dvoch alkoholov. Výhodné farmaceuticky prijateľné alkoholy na parenterálne podávanie sú etanol, benzylalkohol alebo zmesi etanolu a benzylalkoholu, výhodne sú etanol a benzylalkohol prítomné vo formulácii v rovnakých množstvách hmotn./obj.. Výhodne zmes alkoholov obsahuje 10 % hmotn./obj. etanolu a 10 % hmotn./obj. benzylalkoholu.

Farmaceuticky prijateľné bezvodé esterové rozpúšťadlo sa môže skladať z jedného alebo zo zmesi dvoch alebo viacerých farmaceuticky prijateľných bezvodých esterových rozpúšťadiel, výhodne len z jedného. Výhodné farmaceuticky prijateľné bezvodé esterové rozpúšťadlo na parenterálne podávanie je zvolené z benzylbenzoátu, etyloleátu, izopropylmyristátu, izopropylpalmitátu alebo zo zmesi ktorýchkoľvek z nich.

Ricínoleátový nosič by mal byť výhodne prítomný vo formulácii v množstve najmenej 30 % hmotn. na objem formulácie, ideálne najmenej 40 % alebo najmenej 50 % hmotn. na objem formulácie.

Odborníkom v odbore bude zrejmé, že farmaceuticky prijateľný alkohol bude mať takú akosť, že bude vyhovovať liekopisným normám (ktoré sú popísané v liekopisoch USA, GB, európskych a japonských) a samy osebe také budú obsahovať určité množstvo vody a možno iných organických rozpúšťadiel, napríklad etanol podľa liekopisu USA obsahuje nie menej ako 94,9 % obj. a nie viac ako 96,0 % obj. etanolu, merané pri 15,56 °C. Dehydratovaný alkohol v liekopise USA obsahuje nie menej ako 99,5 % etanolu obj., merané pri 15,56 °C.

Zvlášť výhodné koncentrácie farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla, prítomného v niektorej z tu už uvedených formulácií, sú najmenej 5 % hmotn./obj., najmenej 8 % hmotn./obj., najmenej 10 % hmotn./obj., najmenej 11 % hmotn./obj., najmenej 12 % hmotn./obj., najmenej 13 % hmotn./obj., najmenej 15 % hmotn./obj., najmenej 16 % hmotn./obj., najmenej 17 % hmotn./obj., najmenej 18 % hmotn./obj., najmenej 19 % hmotn./obj. a najmenej 20 % hmotn./obj. Výhodné maximálne koncentrácie far-

maceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla sú 60 % hmotn./obj. alebo menej, 50 % hmotn./obj. alebo menej, 45 % hmotn./obj. alebo menej, 40 % hmotn./obj. alebo menej, 35 % hmotn./obj. alebo menej, 30 % hmotn./obj. alebo menej a 25 % hmotn./obj. alebo menej. Výhodná koncentrácia je 15 % hmotn./obj.. Zvlášť výhodné rozsahy farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla, prítomného v tu už uvedených formuláciách, sú zvolené z ktorejkoľvek minimálnej alebo maximálnej hodnoty tu predtým uvedenej a výhodne sú 5 až 60 % hmotn./obj., 7 až 55 % hmotn./obj., 8 až 50 % hmotn./obj., 10 až 50 % hmotn./obj., 10 až 45 % hmotn./obj., 10 až 40 % hmotn./obj., 10 až 35 % hmotn./obj., 10 až 30 % hmotn./obj., 10 až 25 % hmotn./obj., 12 až 25 % hmotn./obj., 12 až 22 % hmotn./obj., 12 až 20 % hmotn./obj., 12 až 18 % hmotn./obj., 13 až 17 % hmotn./obj. a ideálne 14 až 16 % hmotn./obj.. Výhodne je esterovým rozpúšťadlom benzylbenzoát, najvýhodnejšie pri približne 15 % hmotn./obj.

Odborníkovi v odbore bude zrejmé, že farmaceuticky prijateľné bezvodé esterové rozpúšťadlo bude mať takú akosť, aby vyhovovalo liekopisným normám (tak ako je to popísané v liekopisoch USA, GB, európskych alebo japonských liekopisoch).

Zvlášť výhodné kombinácie farmaceuticky prijateľného alkoholu a farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla v zmesi sú uvedené ďalej:

Farmaceuticky prijateľný alkohol (% hmotn./obj.)	Farmaceuticky prijateľný bezvodý ester (% hmotn./obj.)
10 až 30	5 až 60, 7 až 55, 8 až 50, 10 až 50, 10 až 45, 10 až 40, 10 až 35, 10 až 30, 10 až 25, 12 až 25, 12 až 22, 12 až 20, 12 až 18, 13 až 17, a ideálne 14 až 16.
17 až 23	5 až 60, 7 až 55, 8 až 50, 10 až 50, 10 až 45, 10 až 40, 10 až 35, 10 až 30, 10 až 25, 12 až 25, 12 až 22, 12 až 20, 12 až 18, 13 až 17, a ideálne 14 až 16.
3 až 35, 4 až 35, 5 až 35, 5 až 32, 7 až 32, 10 až 30, 12 až 28, 15 až 25, 17 až 23, 18 až 22, a ideálne 19 až 21.	10 až 35
3 až 35, 4 až 35, 5 až 35, 5 až 32, 7 až 32, 10 až 30, 12 až 28, 15 až 25, 17 až 23, 18 až 22, a ideálne 19 až 21.	12 až 18
etanol a benzylalkohol, najvýhodnejšie každý približne 10 %	benzylbenzoát, najvýhodnejšie približne 15 %

Termínom ricínoleátový nosič sa rozumie olej, ktorý má časť aspoň 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % alebo 95 % hmotn./obj. svojho zloženia ako triglyceridy ricínolejovej kyseliny. Ricínoleátový nosič môže byť syntetický olej alebo to je vhodné ricínový olej, ideálne vyhovujúci liekopisným normám tak, ako je to tu už opísané.

Neočakávané sa zistilo, že tu už uvedené formulácie podľa vynálezu poskytujú, po intramuskulárnej injekcii, uspokojujúve uvoľňovanie fulvestrantu počas dlhodobej časovej periódy.

Toto zistenie je naozaj prekvapivé z nasledujúcich dôvodov:

(1) Predtým prihlasovatelia testovali intramuskulárne injekcie fulvestrantu vo forme vodnej suspenzie. Zistili sme ale rozsiahle miestne dráždenie tkaniva v mieste vpichu, ako i zlý profil uvoľňovania. Predpokladá sa, že podráždenie tkaniva, alebo zápal, boli spôsobené prítomnosťou fulvestrantu vo forme pevných častíc. Zdalo sa, že profil uvoľňovania bol určený rozsahom zápalu či podráždenia, prítomného na mieste injekcie a to bolo premenlivé a ťažko sa dalo riadiť. Rýchlosť uvoľňovania fulvestrantu nebola dostatočne vysoká na to, aby bola klinicky významná.

(2) Naše výsledky, získané zo štúdií, používajúcich benzylalkohol značkovaný izotopom ^{14}C , ukazujú, že rýchlo ubúda z miesta injekcie a odstráni sa z tela počas 24 hodín po podaní.

Dalo by sa očakávať, že etanol bude ubúdať z miesta injekcie rovnako rýchlo, ak nie rýchlejšie.

Je známe, že benzylbenzoát sa metabolizuje v pečeni človeka konjugáciou s glycinom, čím sa vytvorí hipurová kyselina a tá sa vylúči do moču (Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 32. vydanie, str. 1103) a je teda nepravdepodobné, že by benzylbenzoát, ak sa použije, bol prítomný v mieste injekcie počas celého predĺženého obdobia uvoľňovania.

Zistili sme, že napriek rýchlej eliminácii ďalších rozpúšťadlových zložiek, t. j. alkoholu a farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla z nosiča formulácie a z miesta injekcie po injikovaní formulácie, je možné stále dosiahnuť formuláciou podľa vynálezu dlhodobé uvoľňovanie terapeuticky významných hladín fulvestrantu.

Použitím termínu „terapeuticky významné hladiny“ sa majú na mysli koncentrácie fulvestrantu v krvnej plazme pacienta aspoň 2,5 ng/ml, ideálne aspoň 3 ng/ml, aspoň 8,5 ng/ml a až 12 ng/ml. Hladiny krvnej plazmy by výhodne mali byť menej ako 15 ng/ml.

Použitím termínu „dlhodobé uvoľňovanie“ sa majú na mysli aspoň dva týždne, aspoň tri týždne, výhodne najmenej štyri týždne trvalého uvoľňovania fulvestrantu. Pri zvlášť výhodnom uskutočnení sa dosahuje dlhodobé uvoľňovanie počas 36 dní. Výhodne je dlhodobé uvoľňovanie fulvestrantu aspoň 2 až 5 týždňov a ešte výhodnejšie nasledovné obdobie (týždne): 2,5 až 5, 2,5 až 4, 3 až 4, 3,5 až 4 a úplne najvýhodnejšie najmenej v podstate 4 týždňov.

Rozumie sa, že lekár môže potrebovať podávať intramuskulárnu injekciu rozdelenú, t. j. 5 ml formulácie sa rozdelí a podá po sebe v dvoch oddelených injekciách po 2,5 ml. To je ďalší znak vynálezu.

Jednoduché rozpustenie fulvestrantu v kvapalnej formulácii na báze oleja nemusí nutne viesť k dobrému profilu uvoľňovania alebo k nezrážaniu lieku po injekcii v mieste injekcie.

Tabuľka 3 ukazuje rozpustnosť fulvestrantu v nosiči na báze ricínového oleja, ktorý navyše obsahuje alkohol etanol a benzylalkohol s benzylbenzoátom alebo bez benzylbenzoátu. Výsledky jasne ukazujú pozitívny účinok benzylbenzoátu na rozpustnosť fulvestrantu v ricínovom oleji, napriek tomu, že fulvestrant má nižšiu rozpustnosť v benzylbenzoáte ako v alkohole alebo v ricínovom oleji.

Tabuľka 3: Účinok benzylbenzoátu na rozpustnosť fulvestrantu v ricínovom oleji pri 25 °C

	% hmotn./obj.							
Etanol (96 %)	5	5	10	10	10	10	15	15
Benzylalkohol	5	5	5	5	10	10	15	15
Benzylbenzoát		15		15		15		15
Ricínový olej	do 100	do 100	do 100	do 100	do 100	do 100	do 100	do 100
Rozpustnosť fulvestrantu [mg/ml]	27	36	46	54	45	65	76	102

Nasledujúca tabuľka 4 uvádza rozpustnosť fulvestrantu v rozsahu formulácií na báze oleja, ktoré obsahujú rovnaké množstvá alkoholu a benzylbenzoátu, ale v ktorých je olej zmenený. Údaje tiež ukazujú rozpustnosť fulvestrantu po odstránení alkoholov.

Tabuľka 4: Porovnávanie rozpustnosti fulvestrantu v prípravkoch na báze oleja s a alebo bez alkoholov

Formulácia ^{a)}	Rozpustnosť fulvestrantu mg/ml pri 25 °C	
	Celý nosič	Nosič bez alkoholov
Na báze ricínového oleja	81,2	12,6
Na báze Miglyolu 812-N	86,8	1,7
Na báze oleja zo sezamových semien a ricínového oleja (1 :1)	70,1	4,4
Na báze oleja zo sezamových semien	45,7	0,7
Na báze arachisového oleja	40,2	<0,2

^{a)}Formulácie na báze úplného nosiča zahŕňovali 96 %-etanol (10 %), benzylalkohol (10 %), benzylbenzoát (15 %), doplnené na objem uvedeným olejom. Ku každej zmesi rozpúšťadiel sa pridal nadbytok fulvestrantu a stanovila sa rozpustnosť.

Vplyv formulácie na zrážanie fulvestrantu v mieste injekcie

Formulácia ^{a)}	Dni						
	2	3	4	7	10	30	51
Formulácia F1 založený na ricínovom oleji	0	0	0	0	0	0	0
Formulácia F2 založený na Miglyole 812-N	++ ^{b)}	+++	+++	+++	+++	++	0
Formulácia F3 založený na oleji zo sezamových semien a ricínovom oleji	+ ^{c)}	++	++	+++	++	+	+

0, +, ++, +++ = miera zrážanlivosti (nezistená, mierna, stredná, značná)

^{a)} Formulácie zahŕňali fulvestrant (5 %), 96 %-etanol (10 %) a benzylbenzoát (15 %), doplnené na objem uvedeným olejom.

^{b)} hlavne veľké ihlovité kryštálky

^{c)} malé ihličky alebo zhluky kryštálikov

Zrážanie fulvestrantu a profil uvoľňovania sa stanovili pre tu už uvedené formulácie pomocou štúdie uskutočňovanej *in vivo* na králikoch.

Obr. 1 znázorňuje profil uvoľňovania *in vivo* pre štyri formulácie z druhej časti tabuľky 4 a znázorňuje účinok stanovenej olejovej zložky na profil fulvestrantu v plazme počas piatich dní po intramuskulárnom podaní králikom (údaje sa normalizovali 50 mg/3 kg; daný stred; počet zvierat na časový bod = 8, vzorky plazmy sa analyzovali na obsah fulvestrantu s použitím lc-ms/ms detekcie po extrakcii rozpúšťadlom). Ako je zrejmé, formulácia s ricínovým olejom ukázala profil so zvlášť rovnomerným uvoľňovaním bez preukázateľ-

ného zrážania fulvestrantu na mieste injekcie.

Preto sa môže ako ďalší znak vynálezu uviesť dlhodobé uvoľňovanie farmaceutickej formulácie upravenej na intramuskulárnu injekciu obsahujúcej fulvestrant; 35 % hmotn. (výhodne 30 % alebo ideálne 25 %) farmaceuticky prijateľného alkoholu na objem formulácie, aspoň 1 % hmotn. (výhodne aspoň 5 % hmotn. alebo ideálne 10 % hmotn.) farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla miesiteľného v ricínoleátovom nosiči na objem formulácie a dostatočné množstvo ricínoleátového nosiča, pričom sa berie do úvahy prídavok akejkoľvek ďalšieho farmaceuticky prijateľného excipienta tak, aby sa pripravila formulácia aspoň so 45 mg/ml fulvestrantu.

Ďalším znakom vynálezu je farmaceutická formulácia upravená na intramuskulárnu injekciu tak, ako je to už definované, na použitie na liečebnú terapiu.

Ďalším znakom vynálezu je spôsob liečenia benígnych alebo malígnych ochorení prsníka alebo rozmnožovacích orgánov, výhodne liečba karcinómu prsníka tým, že sa pacientovi, ktorý potrebuje takéto liečenie, podáva intramuskulárna injekcia formulácie s dlhodobým uvoľňovaním na báze ricínoleátového nosiča obsahujúcej aspoň 45 mg/ml fulvestrantu, 35 % hmotn. (výhodne 30 % hmotn. alebo ideálne 25 % hmotn.) alebo menej farmaceuticky prijateľného alkoholu na objem formulácie, najmenej 1 % hmotn. (výhodne najmenej 5 % hmotn. alebo ideálne 10 % hmotn.) farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla, miesiteľného v ricínoleátovom nosiči na objem formulácie.

Výhodne sa podáva 5 ml intramuskulárnej injekčnej formulácie.

Ďalším znakom vynálezu je použitie fulvestrantu pri príprave farmaceutickej formulácie tak, ako sa tu už opisuje, na liečbu benígneho alebo malígneho ochorenia prsníka alebo rozmnožovacích orgánov, výhodne karcinómu prsníka.

Je možné použiť aj ďalšie excipienty, ktoré sa bežne používajú vo formuláciách, vrátane napríklad ochranného antioxidantu, farbiva alebo povrchovo aktívneho činidla. Zvlášť výhodným prípadným excipienom je povrchovo aktívne činidlo.

Tak, ako sa tu už opisuje, fulvestrant je vhodný na liečbu ochorení závislých od estrogénu, ako je karcinóm prsníka a gynekologické stavy, ako je endometrióza.

Navyše k fulvestrantu sa klinicky v súčasnosti skúma ďalší podobný typ molekuly. SH-646 (11 β -fluór-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluór-6-metyl-10-tia-6-azapentadecyl)estra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol) je tiež údajne zlúčeninou s rovnakým režimom činnosti ako fulvestrant a má veľmi podobnú chemickú štruktúru. Predpokladá sa, že zlúčenina bude tiež mať rovnako ako fulvestrant podobné fyzikálne vlastnosti a teda prekladaný vynález sa bude môcť použiť aj pri tejto zlúčenine.

Ďalším znakom vynálezu je farmaceutická formulácia upravená na intramuskulárnu injekciu, obsahujúca 11 β -fluór-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluór-6-metyl-10-tia-6-azapentadecyl)estra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol; 35 % hmotn. alebo menej farmaceuticky prijateľného alkoholu na objem formulácie, aspoň 1 % hmotn. farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla miesiteľného s ricínoleátovým nosičom na objem formulácie a dostatočné množstvo ricínoleátového nosiča tak, aby sa pripravila formulácia s najmenej 45 mg/ml 11 β -fluór-7 α -(14,14,15,15,15-pentafluór-6-metyl-10-tia-6-azapentadecyl)estra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diolu.

Ďalšie znaky vynálezu sú tie, ktoré sú opísané predtým, ale kde SH-646 je nahradený fulvestrantom.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 znázorňuje profil uvoľňovania *in vivo* pre štyri prípravky z druhej časti tabuľky 4.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Fulvestrant sa zmiešal s alkoholom a benzylalkoholom a miešal sa, až kým sa celkom rozpustil. Pridal sa benzylbenzoát a roztok sa upravil na konečnú hmotnosť pridaním ricínového oleja a miešal sa (kvôli prehľadnosti sa používa hmotnosť namiesto objemu tým, že sa používa pomer hmotnosti na objem). Celkový roztok sa uchovával pod vrstvou dusíka. Roztok sa sterilizoval filtráciou použitím jedného alebo dvoch filtrov s porozitou 0,2 μ m. Sterilný filtrát sa udržiaval pod dusíkom i pri filtrácii za aseptických podmienok do vypláchnutých a depyrogenizovaných sterilných primárnych zásobníkov, napríklad ampuliek alebo dopredu naplnených injekčných striekačiek. Pri primárnom balení je zahrnutý aj nadbytok, aby sa uľahčilo použitie objemu dávky. Primárne balenia sa udržiavali v sterilnom dusíku, kým sa asepticky neuzavreli.

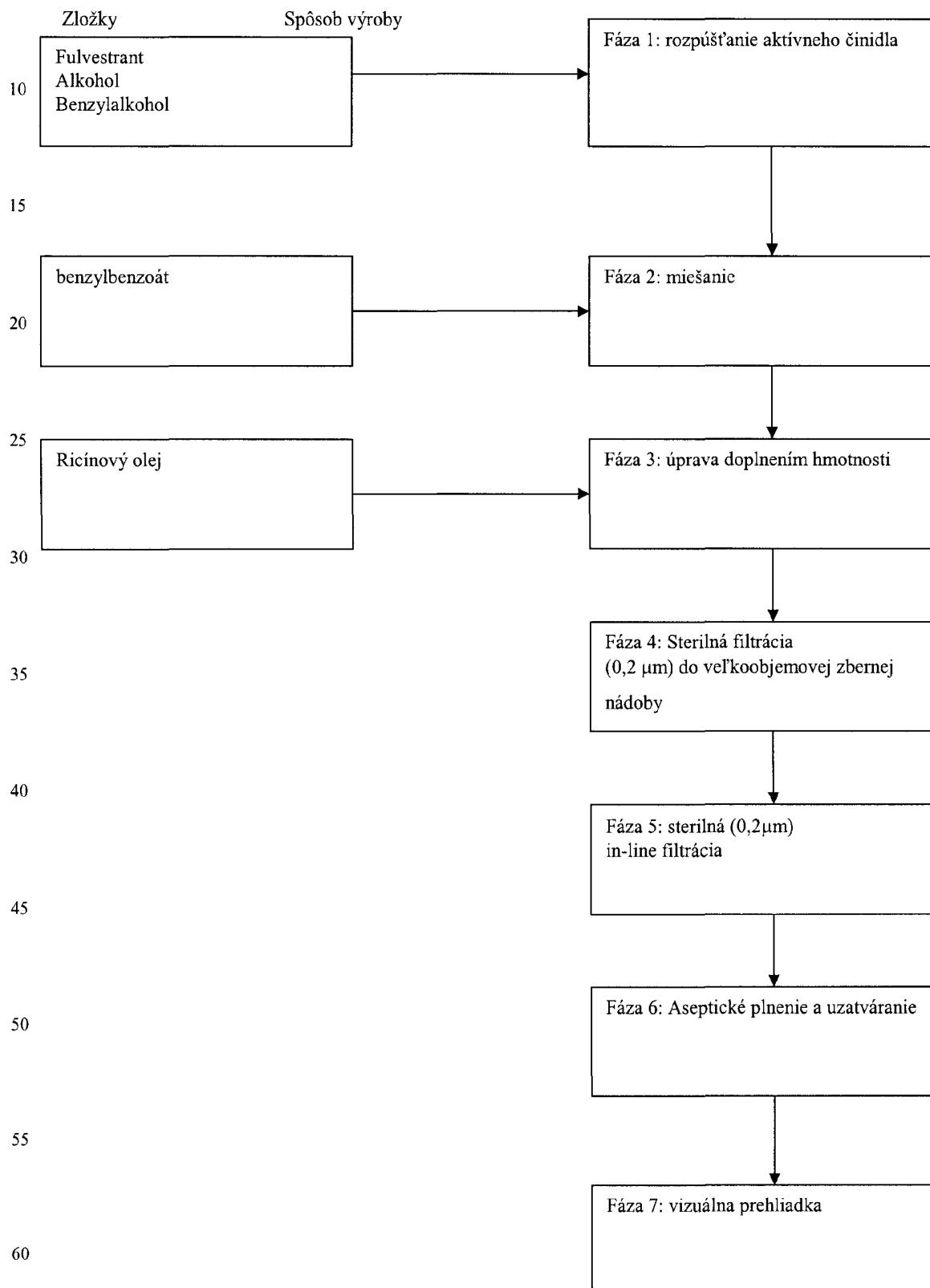
Pozri taktiež ďalej uvedenú schému výrobného postupu.

Množstvo každej zložky formulácie sa volí podľa požadovanej špecifikácie formulácie, pričom príklady sú tu už uvedené pred týmto. Napríklad sa použijú nasledujúce množstvá jednotlivých zložiek na prípravu formulácie so zložením:

10 % hmotn./obj. benzylalkoholu,

10 % hmotn./obj. etanolu,
 15 % hmotn./obj. benzylbenzoátu,
 250 mg fulvestrantu na každých 5 ml hotovej formulácie a zvyšok množstva tvorí ricínový olej.

5 Schéma výroby



PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická formulácia obsahujúca fulvestrant v ricínoleátovom nosiči, farmaceuticky prijateľné bezvodé esterové rozpúšťadlo a farmaceuticky prijateľný alkohol, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že formulácia je upravená na intramuskulárne podanie a koncentrácia fulvestrantu dosiahnutá v krvnej plazme je najmenej 2,5 ng/ml počas najmenej 2 týždňov.

2. Farmaceutická formulácia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je upravená na intramuskulárnu injekciu, obsahuje fulvestrant, 30 % hmotn. alebo menej farmaceuticky prijateľného alkoholu na objem formulácie, najmenej 1 % hmotn. farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla miešateľného v ricínoleátovom nosiči na objem formulácie a dostatočné množstvo ricínoleátového nosiča na prípravu formulácie najmenej so 45 mg/ml fulvestrantu.

3. Farmaceutická formulácia podľa nároku 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 25 % hmotn./obj. alebo menej farmaceuticky prijateľného alkoholu.

4. Farmaceutická formulácia podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 20 % hmotn./obj. alebo menej farmaceuticky prijateľného alkoholu.

5. Farmaceutická formulácia podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 15 až 25 % hmotn./obj. farmaceuticky prijateľného alkoholu.

6. Farmaceutická formulácia podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 17 až 23 % hmotn./obj. farmaceuticky prijateľného alkoholu.

7. Farmaceutická formulácia podľa niektorého z nárokov 1 až 6, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 60 % hmotn./obj. alebo menej farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla.

8. Farmaceutická formulácia podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 50 % hmotn./obj. alebo menej farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla.

9. Farmaceutická formulácia podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 45 % hmotn./obj. alebo menej farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla.

10. Farmaceutická formulácia podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 40 % hmotn./obj. alebo menej farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla.

11. Farmaceutická formulácia podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 35 % hmotn./obj. alebo menej farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla.

12. Farmaceutická formulácia podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 30 % hmotn./obj. alebo menej farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla.

13. Farmaceutická formulácia podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 25 % hmotn./obj. alebo menej farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla.

14. Farmaceutická formulácia podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 10 až 25 % hmotn./obj. alebo menej farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla.

15. Farmaceutická formulácia podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 12 až 18 % hmotn./obj. alebo menej farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla.

16. Farmaceutická formulácia podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je upravená pre intramuskulárnu injekciu, obsahuje fulvestrant, 15 až 25 % hmotn. farmaceuticky prijateľného alkoholu na objem formulácie, 10 až 25 % hmotn. farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla miešateľného v ricínoleátovom nosiči na objem formulácie a dostatočné množstvo ricínoleátového nosiča na prípravu formulácie najmenej so 45 mg/ml fulvestrantu.

17. Farmaceutická formulácia podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je upravená pre intramuskulárnu injekciu, obsahuje fulvestrant, 17 až 23 % hmotn. farmaceuticky prijateľného alkoholu na objem formulácie, 12 až 18 % hmotn. farmaceuticky prijateľného bezvodého esterového rozpúšťadla miešateľného v ricínoleátovom nosiči na objem formulácie a dostatočné množstvo ricínoleátového nosiča na prípravu formulácie najmenej so 45 mg/ml fulvestrantu.

18. Farmaceutická formulácia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 17, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že farmaceuticky prijateľný alkohol je zmes etanolu a benzylalkoholu.

19. Farmaceutická formulácia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 18, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že farmaceuticky prijateľné bezvodé esterové rozpúšťadlo je vybrané z benzylbenzoátu, etyleléatu, izopropylmyristátu, izopropylpalmitátu alebo ich zmesi.

20. Farmaceutická formulácia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 19, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že farmaceuticky prijateľné bezvodé esterové rozpúšťadlo je benzylbenzoát.

21. Farmaceutická formulácia podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je upravená pre intramuskulárnu injekciu, obsahuje fulvestrant, 15 až 25 % hmotn. farmaceuticky prijateľného alkoholu na objem formulácie, 10 až 25 % hmotn. benzylbenzoátu v ricínoleátovom nosiči na objem formulácie a dostatočné množstvo ricínoleátového nosiča na prípravu formulácie najmenej so 45 mg/ml fulvestrantu.

22. Farmaceutická formulácia podľa nároku 17, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je upravená pre intramuskulárnu injekciu, obsahuje fulvestrant, 17 až 23 % hmotn. farmaceuticky prijateľného alkoholu na

objem formulácie, 12 až 18 % hmotn. benzylbenzoátu v ricínoleátovom nosiči na objem formulácie a dostatočné množstvo ricínoleátového nosiča na prípravu formulácie najmenej so 45 mg/ml fulvestrantu.

23. Farmaceutická formulácia podľa nároku 21 alebo 22, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že farmaceuticky prijateľný alkohol je zmes etanolu a benzylalkoholu.

5 24. Farmaceutická formulácia podľa nároku 23, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že etanol a benzylalkohol sú prítomné v podstate rovnakom % hmotn. na objem formulácie.

25. Farmaceutická formulácia podľa nároku 1 až 24, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že celkový objem formulácie je 6 ml alebo menej a koncentrácia fulvestrantu je najmenej 45 mg/ml.

10 26. Farmaceutická formulácia podľa nároku 1 až 25, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že celkové množstvo fulvestrantu vo formulácii je 250 mg alebo viac a celkový objem formulácie je 6 ml alebo menej.

27. Farmaceutická formulácia podľa nároku 26, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že celkové množstvo fulvestrantu vo formulácii je 250 mg a celkový objem formulácie je 5 až 5,25 ml.

15 28. Farmaceutická formulácia podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 27, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že farmaceuticky prijateľný alkohol je zmes 10 % hmotn. etanolu na objem formulácie, 10 % hmotn. benzylalkoholu na objem formulácie a formulácia obsahuje 15 % hmotn. benzylbenzoátu na objem formulácie a ricínoleátový nosič je ricínový olej.

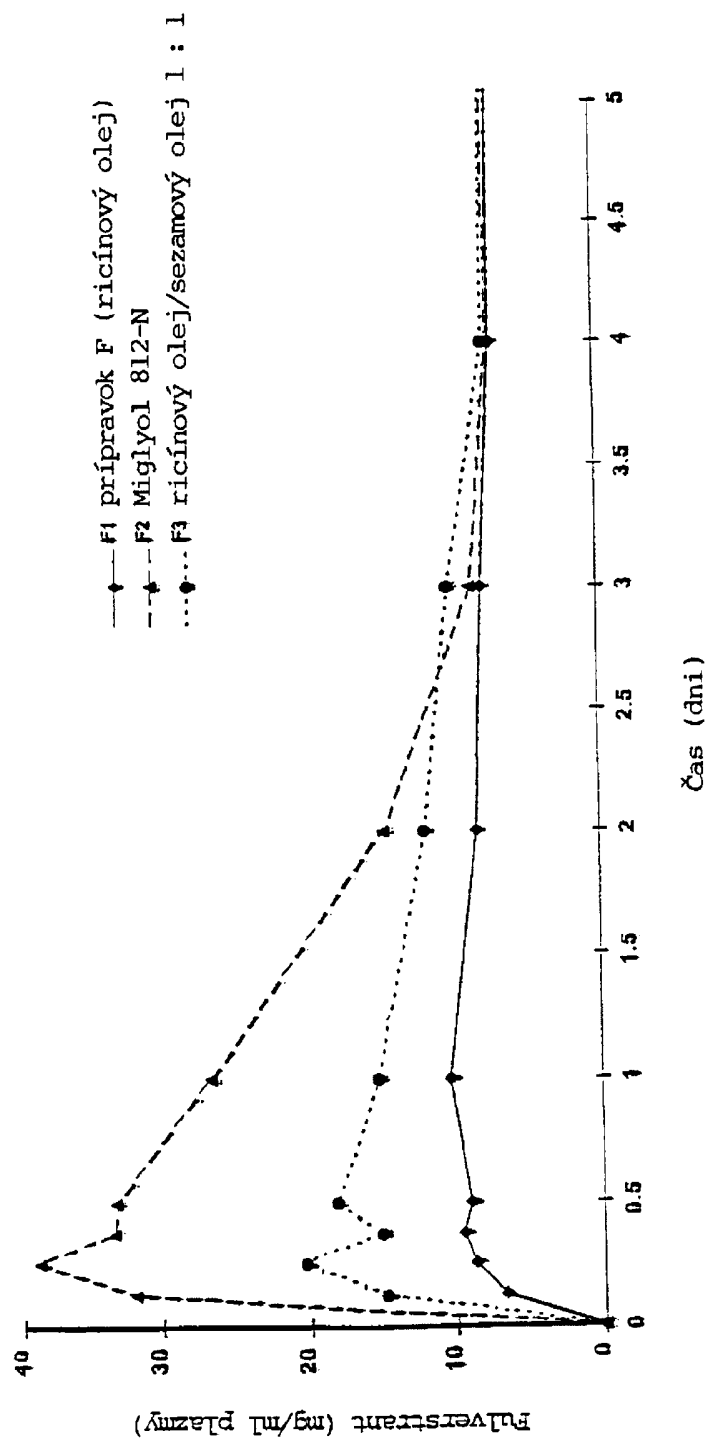
29. Farmaceutická formulácia upravená pre intramuskulárnu injekciu, ako je definovaná v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 28 na použitie v medicínskej terapii.

20 30. Použitie fulvestrantu pri príprave farmaceutickej formulácie definovanej v ktoromkoľvek z nárokov 1 až 28, na liečbu benígneho alebo malígneho ochorenia prsníka alebo rozmnožovacieho ústrojenstva.

31. Injekčná striekačka alebo ampulka, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje farmaceutickú formuláciu podľa nároku 28.

1 výkres

1/1



Koniec dokumentu