

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(11) **PI 0107445-8 B1**

(22) Data de Depósito: 08/01/2001  
(45) Data da Concessão: 30/10/2012  
(RPI 2182)



**(51) Int.Cl.:**  
A61K 31/565  
A61P 35/00  
A61K 47/14  
A61K 47/44

---

(54) Título: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE FULVESTRANTE NA PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA.**

(30) Prioridade Unionista: 10/01/2000 GB 0000313.7, 12/04/2000 GB 0008837.7

(73) Titular(es): AstraZeneca AB

(72) Inventor(es): John Raymond Evans, Rosalind Ursula Grundy

## “FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE FULVESTRANTE NA PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA.”

A invenção refere-se a uma nova formulação farmacêutica, adaptada para a administração por injeção, que contém o composto 7 $\alpha$ -[9(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil) nonil]estradiol-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol, mais particularmente a uma formulação, adaptada para a administração por injeção, que contém o composto 7 $\alpha$ -[9(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil) nonil]estradiol-1,3,5(10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol, em uma solução em um veículo de ricinoleato, que compreende adicionalmente pelo menos um álcool e um solvente de éster não-aquoso, que é miscível no veículo de ricinoleato.

A privação de estrogênio é fundamental para o tratamento de muitas doenças da mama e do trato reprodutivo benignas e malignas. Em mulheres na pré-menopausa, isto é alcançado pela ablação da função ovariana através de meios cirúrgicos, radioterapêuticos, ou médicos, e, em mulheres na pós-menopausa, pelo uso de inibidores de aromatase.

Uma abordagem alternativa para a retirada do estrogênio é a de antagonizar estrogênios com antiestrogênios. Estas são drogas, que se ligam a e completam os receptores de estrogênio (ER) presentes nos núcleos do tecido que responde a estrogênio. Antiestrogênios não-esteroidais convencionais, tais que tamoxifeno, completam eficientemente a ligação de ER, mas a sua eficácia está freqüentemente limitada pelo agonismo parcial que eles exibem, que resulta em um bloqueio incompleto da atividade mediada por estrogênio (Furr and Jordan, 1984, May and Wesley, 1987).

O potencial para que os antiestrogênios não-esteroidais para exibam propriedades agonísticas incitou à pesquisa quanto a novos compostos, que iriam ligar ER com alta afinidade, em ativar qualquer das respostas hormonais transcricionais normais e a consequente manifestação de estrogênios. Tais moléculas seriam antiestrogênios “puros”, claramente

distintos dos ligante tipo tamoxifeno e capazes de eliciar a completa ablação dos efeitos tróficos de estrogênios. Tais compostos são referidos como a Reguladores Inativantes de Receptor de Estrogênio (E.R.D.). O apropriado para o projeto e teste de novos antiestrogênios puros foi descrito em: Bowler 5 et al. 1989, Wakeling 1990 a, 1990b, 1990 c. Wakeling e Bowler 1987, 1988.

Análogos esteróides de estradiol, com uma cadeia lateral alquilsulfinila na posição 7 $\alpha$ , proporcionou os primeiros exemplos de compostos isentos de atividade estrogênica (Bowler et al. 1989). Um destes, o 7 $\alpha$ -[9(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil) nonil]estra-1,3,5 (10)-trieno-10 3,17 $\beta$ -diol, foi selecionado para estudo intensivo com base em sua atividade antagonista de estrogênio pura e potência antiestrogênica significativamente aumentada em relação a outros antiestrogênios disponíveis. Descobertas *in vitro* e experiência clínica anterior com 7 $\alpha$ -[9(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil) nonil]estra-1,3,5 (10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol 15 promoveram o interesse no desenvolvimento da droga como um agente terapêutico para indicações dependentes de estrogênio, tais que câncer de mama e certas condições ginecológicas benignas.

O 7 $\alpha$ -[9(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil) nonil]estra-1,3,5 (10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol ou ICI 182780, foi designado com nome de marca não 20 registrada internacional fulvestrante, que é aqui usado a seguir. Quando nos referimos a fulvestrante, incluímos sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo e quaisquer possíveis solvatos de qualquer dos mesmos.

O fulvestrante se liga a ER com uma afinidade similar àquela do estradiol e bloqueia completamente a ação estimuladora do crescimento de estradiol nas células de câncer da mama *in vitro*; ele é mais potente e mais 25 eficaz do que tamoxifeno a este respeito. O fulvestrante bloqueia completamente a ação uterotrófica de estradiol em ratos, camundongos e macacos, e também bloqueia a atividade uterotrófica de tamoxifeno.

Como o fulvestrante não possui nenhuma da atividade

estimuladora do tipo estrogênio, que é característica de antiestrogênios clinicamente disponíveis, tais que tamoxifeno ou toremifeno, ele pode oferecer atividade terapêutica aperfeiçoada, caracterizada por regressão do tumor mais rápida, completa, e de duração mais longa; uma menor incidência 5 ou taxa de desenvolvimento de resistência ao tratamento; e uma redução da capacidade de invasão do tumor.

Em ratos adultos intactos, o fulvestrante alcança a regressão máxima do útero em uma dose que não afeta adversamente a densidade óssea ou conduz à secreção de gonadotrofina aumentada. Se também verdadeiras 10 em humanos, estas descobertas seriam de extrema importância clínica. A densidade óssea reduzida limita a duração do tratamento de ablação de estrogênio para a endometriose. O fulvestrante não bloqueia o ER hipotalâmico. A ablação de estrogênio também causa ou exarcea os fogachos ou outros sintomas da menopausa; o fulvestrante não irá causar tais 15 efeitos, porque ele não cruza a barreira cerebral sangüínea.

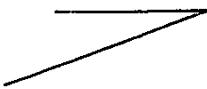
O Pedido de Patente Europeu N° 0 138 504 descreve que certos derivados de esteróide são agentes antiestrogênicos eficazes. A exposição inclui informação relacionada à preparação dos derivados de esteróide. Em particular, existe a exposição dentro do Exemplo 35 do 20 composto  $7\alpha$ -[9(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil) nonil]estr-1,3,5 (10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol, cujo composto é especificamente nomeado na Reivindicação 4. É também exposto que os compostos daquela invenção 25 podem ser providos para o uso em forma de uma composição farmacêutica, que compreende um derivado esteróide da invenção, junto com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. É mencionado que as composição pode estar sob uma forma adequada para a administração oral ou parenteral.

O fulvestrante apresenta, junto com outros compostos de base esteróide, certas propriedades físicas, que tornam a formulação destes compostos difícil. O fulvestrante é uma molécula particularmente lipofílica,

mesmo quando comparada com outros compostos esteróides, e sua solubilidade aquosa é extremamente baixa, em torno de  $10 \text{ ng ml}^{-1}$  (esta é uma estimativa a partir de um soluto de mistura de água/ solvente, pois medições tão baixas não poderiam ser alcançadas em um soluto apenas de água).

5 Correntemente, existe uma quantidade de formulações esteróides injetáveis de liberação sustentada, que foram comercializadas. Comumente, estas formulações utilizam óleo como um solvente, e são caracterizadas pelo fato de que excipientes adicionais podem estar presentes. Abaixo, na Tabela 1, estão descritas algumas formulações injetáveis de liberação sustentada comercializadas.

10 Nas formulações dentro da Tabela 1, uma quantidade de diferentes óleos é usada para solubilizar o composto e excipiente adicionais, tais que benzoato de benzila, álcool benzílico e etanol foram usadas. Os volumes de óleo requeridos para solubilizar o ingrediente ativo esteróide são baixos. A liberação estendida é alcançável por períodos de 1 a 8 semanas.



**TABELA 1- INJEÇÕES INTRAMUSCULARES DE AÇÃO DURADOURA À BASE DE ÓLEO**

Nome do Produto	Esteróide	Dose	Tipo	Comp'	Fonite	Óleo	Bz/Bz	BzOH	EtOH	Dose	Dosagem
	Propionato de		Androgênico	Organon	ABPI Data	Arachis	OAm			1ml	3 semanas
SUSTANON 100	Testosterona	30mg	Androgênico								
	Fenilpropionato de	60mg									
	Testosterona	60mg									
	Isocaproato de										
	Testosterona										
	Decanoato de	100mg									
	Testosterona										
PROLUTION DEPOT	Hexanoato de	250	Progesterônio	Schering	ABPI Data	Ricino	até 46%			1 ou 2ml	1 semana
	Hidróxi Progesterona	mgml <sup>-1</sup>	HC		Folha Comp.1999						
TOCOGESTAN	Enantoato de Hidróxi	200mg	Progesterônio	Schering	ABPI Data	Ricino	até 46%				
	Progesterona		HC		Folha Comp.1999						
	Progesterona										
	$\alpha$ -Tocofisol	50mg									
	Estraponicato	250mg									
TROPHOBOLENE	Undecanoato de	1.3mg	Misto	Theramax	Dict. Vidal 1997	Oleato de etila	*40%			2ml	< 1 semana
	Nandrolona	50mg									
	heptanoato de										
	Hidróxi Progesterona	80mg									
NORISTERAT	Enantoato de	200mg	Contraceptivo	Schering	ABPI Data	Ricino	SIM			1ml	8 semanas
	Noresterona		HC		Folha Comp.1999						

BENZO-	Hexaidrobenzoato de Estradiol	5mg	Estradiol	Roussel.	Dict. Vidal	Arachis	1ml	1 semana
GYNOSTRYL	Caproato de Hidróxi Progesterona	250 mgml <sup>-1</sup>	Progostogênio	Pharlon	Dict. Vidal	Rícino	SIM	1 ou 2ml
PROGESTERONE	17-β-Valerato de Estradiol	5 mgml <sup>-1</sup>	Misto	Schering	Dict.	Rícino	SIM	1 ou 2ml
-RETARD	Caproato de Hidróxi Progesterona	250 mgml <sup>-1</sup>	HC	Vidal	Dict. Vidal	Rícino	SIM	1 - 2 semanas
GRAVIBINAN	Trenbolona	76mg	Andrógeno	Negma	Dict. Vidal	Arachis	75mg	45mg
PARABOLAN	Estradiol	20 mgml <sup>-1</sup>	Estradiol	BMS	1997	Rícino	78%	20%
DELESTROGEN	Valerato	40 mgml <sup>-1</sup>		J.Pharm.	J.Pharm.	Rícino	78%	2%
DELALUTIN	17-Hidroxi de Progesterona	250 mgml <sup>-1</sup>	Progostogênio	DMS	Sci (1964)	Sci (1964)	58%	40%
					53(8) 891	53(8) 891	J.Pharm.	2%
					Sci.(1964)	Sci.(1964)	Rícino	SIM
					53(8) 891	53(8) 891	Sci.(1964)	até 2%

BzBz = benzoato de benzila

BzOH = álcool benzílico

EtOH = etanol

Dict. Vidal = Dicionário Vidal

% são em p/v

\* aproximadamente como medido diretamente a partir de uma amostra única.

Na US 5. 183.819, Exemplo 3, é descrita uma formulação de injeção à base de óleo de fulvestrante, que compreende 50 mg de fulvestrante, 400 mg de álcool benílico e óleo de rícino suficiente para completar a solução a um volume de 1 ml. A manufatura em uma escala comercial de uma formulação conforme descrita na US. 5. 183. 814 será complicada pela alta concentração de álcool. Portanto, existe uma necessidade para reduzir a concentração de álcool em formulações de fulvestrante, ao mesmo tempo em que é evitada a precipitação de fulvestrante a partir da formulação.

A Tabela 2 mostra a solubilidade de fulvestrante em uma quantidade de diferentes solventes.

**Tabela 2- SOLUBILIDADE DE FULVESTRANTE**

	<b>SOLVENTE</b>	<b>SOLUBILIDADE</b> ( $\text{mgml}^{-1}$ a 25°C)
	Água	0,001
15	Óleo de amendoim	0,45
	Óleo de sésamo	0,58
	Óleo de rícino	20
	Migliol 810	3,06
	Migliol 812	2,72
20	Oleato de etila	1,25
	Benzoato de benzila	6,12
	Miristato de isopropila	0,80
	Span 85 (tensoativo)	3,79
	Etanol	> 200
25	Álcool benzílico	> 200

Como pode ser visto, o fulvestrante é significativamente mais solúvel em óleo de rícino do que em qualquer dos outros óleos testados. A maior capacidade de solução de óleo de rícino para os compostos esteróides é conhecida, e é atribuída ao elevado número de grupos hidróxi de ácido

ricinoleico, que é o principal constituinte dos ácidos graxos dentro dos triglicerídeos presentes no óleo de rícino - vide (Riffkin et al , J. Pharm. Sci., (1964), 53, 891).

Entretanto, quando do uso do solvente á base do melhor óleo, 5 óleo de rícino, verificamos que não é possível dissolver o fulvestrante em um solvente apenas à base de óleo de modo a alcançar uma concentração suficientemente elevada para ser dosada a um paciente em uma injeção de baixo volume e alcançar uma taxa de liberação terapeuticamente significativa. Para alcançar uma taxa de liberação terapeuticamente 10 significativa, a quantidade de fulvestrante necessária iria requerer com que o volume da formulação dose grande, pelo menos de 10 ml. isto requer com que o médico injete um volume de formulação excessivamente grande para administrar uma dose significativa, suficientemente alta para a terapia humana.

15 As normas correntes recomendam que não mais do que 5 ml de líquido sejam injetados intramuscularmente em uma única injeção. Doses farmacologicamente ativas, requeridas para uma formulação de depósito de longa duração de 1 mês de fulvestrante são de cerca de 250 mg. Além disso, quando dissolvido apenas em óleo de rícino, o fulvestrante não precisa ser 20 administrado em, pelo menos, 10 ml de óleo de rícino.

A adição de solventes orgânicos, nos quais o fulvestrante é livremente solúvel, e que são miscíveis com óleo de rícino, podem ser usada, tais que um álcool. Com a adição de altas concentrações de um álcool, é 25 alcançável uma formulação de concentrações de  $> 50 \text{ mg ml}^{-1}$  de fulvestrante em óleo de rícino, deste modo fornecendo volumes de injeção de  $< 5 \text{ ml}$  - vide Tabela 3 abaixo. Verificamos surpreendentemente, que a introdução de um solvente de éster não-aquoso, que é miscível no óleo de rícino e um álcool facilita, de modo surpreendente, a solubilização de fulvestrante em uma concentração de, pelo menos,  $50 \text{ mg ml}^{-1}$  - vide Tabela 3 abaixo. A

descoberta é surpreendente, pois a solubilidade de fulvestrante em solventes de éster não-aquosos – vide Tabela 2 acima – é significativamente mais baixa do que a solubilidade de fulvestrante em um álcool. A solubilidade de fulvestrante é também mais baixa em solventes de éster não-aquosos do que o 5 é a solubilidade de fulvestrante em óleo de rícino.

Portanto, apresentamos como uma característica da invenção uma formulação farmacêutica, que compreende fulvestrante (particularmente fulvestrante está presente em de 3-10% p/v, 4-9% p/v, 4-8% p/v, 4-7% p/v, 4-10 6% p/v e mais preferivelmente em cerca de 5% p/v em um veículo de ricinoleato, um solvente de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável, e um álcool farmaceuticamente aceitável, em que a formulação está adaptada para a administração intramuscular e alcança uma concentração de fulvestrante no plasma sanguíneo terapeuticamente significativa por, pelo menos, 2 semanas.

15 Outras características da invenção incluem uma formulação farmacêutica adaptada para a injeção intramuscular, que compreende fulvestrante, 30%, ou menos, de um álcool farmaceuticamente aceitável por volume de formulação, pelo menos 1%, em peso, de um solvente de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável em um veículo de ricinoleato por 20 volume de formulação e uma quantidade suficiente de veículo de ricinoleato, de modo a preparar uma formulação, que é capaz de, após a injeção, alcançar uma concentração de fulvestrante no plasma sanguíneo por, pelo menos, 2 semanas.

25 Outras características da invenção incluem uma formulação farmacêutica, adaptada para a injeção intramuscular, que compreende fulvestrante; 35% (preferivelmente 30% e idealmente 25%) ou menos, em peso, de um álcool farmaceuticamente aceitável por volume de formulação, pelo menos 1% (preferivelmente pelo menos 5% ou idealmente 10%) em peso de um solvente de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável

miscível em um veículo de ricinoleato por volume de formulação e uma quantidade suficiente de um veículo de ricinoleato, de modo a preparar uma formulação de, pelo menos,  $45 \text{ mg ml}^{-1}$  de fulvestrante.

Para evitar qualquer dúvida quanto do uso do termo % em peso por volume de formulação para os constituintes da formulação, é compreendido que, dentro de um volume unitário da formulação um certo percentual do constituinte, em peso, estará presente, por exemplo 1%, em peso, por volume de formulação irá conter, dentro de um volume de 100 ml de formulação, 1 g do constituinte. A título ilustrativo:

% de x, em peso, por volume de formulação	peso de x em 1 ml de formulação
30%	300 mg
20%	200 mg
10%	100 mg
5%	50 mg
1%	10 mg

10 Formulações farmacêuticas preferidas da invenção são como aqui acima descritas :

1. O volume total da formulação é de 6 ml, ou menos, e a concentração de fulvestrante é de, pelo menos,  $45 \text{ mg ml}^{-1}$ .

15 2. A quantidade total de fulvestrante na formulação é de 250 mg, ou mais, e o volume total da formulação é de 6 ml, ou menos.

3. A quantidade total de fulvestrante na formulação é de 250 mg e o volume total da formulação é de 5- 5,25 ml.

É apreciado que, na formulação, um excesso de formulação pode ser incluído para permitir que médico assistente ou o auxiliar seja capaz 20 de fornecer a dose requerida. Portanto, quando é requerida uma dose de 5 ml, seria apreciado que um excesso de até 0,25 ml, preferivelmente de até 0,15 ml, também estivesse presente na formulação. Tipicamente a formulação será apresentada em um fraco ou seringa preenchida, preferivelmente em uma seringa preenchida, contendo uma unidade de dosagem da formulação como 25 acima descrito, estas sendo características adicionais da invenção.

Concentrações de um álcool farmaceuticamente aceitável,

presente em qualquer das formulações acima são pelo menos 3% p/v, pelo menos 5% p/v, pelo menos 7% p/v, pelo menos 10% p/v, pelo menos 11% p/v, pelo menos 12% p/v, pelo menos 13% p/v, pelo menos 14% p/v, pelo menos 15% p/v e, preferivelmente, pelo menos 16% p/v. Concentrações máximas preferidas de álcool farmaceuticamente aceitável na formulação são : 28% p/v, ou menos, 22% p/v, ou menos, e 20% p/v, ou menos. Faixas preferidas de álcool farmaceuticamente aceitável, presentes em qualquer das formulações acima, são selecionadas a partir de qualquer valor mínimo ou máximo acima descrito e são preferivelmente de : 3-35% p/v, 4-35% p/v, 5-10 35% p/v, 5-32%, p/v, 7-32%, p/v, 10-32% p/v, 10-30% p/v, 12-28% p/v, 15-25% p/v, 17-23% p/v, 18-22% p/v, e idealmente de 19-21% p/v.

O álcool farmaceuticamente aceitável pode consistir de um álcool ou de uma mistura de dois ou mais álcoois, preferivelmente de uma mistura de dois álcoois. Álcoois farmaceuticamente aceitáveis preferidos para a administração parenteral são etanol, álcool benzílico, ou uma mistura de ambos etanol e álcool benzílico, preferivelmente o etanol e o álcool benzílico estando presentes na formulação nas mesmas quantidades p/v. Preferivelmente, o álcool da formulação contém 10% p/v de etanol e 10% p/v de álcool benzílico.

O solvente de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável pode consistir de um ou de uma mistura de dois ou mais solventes de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável, preferivelmente apenas um. Um éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável preferido para a administração parenteral é selecionado a partir de benzoato de benzila, oleato de etila, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, ou uma mistura de qualquer um destes.

O veículo de ricinoleato deve estar preferivelmente presente na formulação em uma proporção de, pelo menos, 30%, em peso, por volume da formulação, idealmente de pelo menos 40% ou de pelo menos 50%, em

peso, por volume da formulação.

Será entendido pela pessoa versada na arte que o álcool farmaceuticamente aceitável será de uma qualidade tal, que ele irá satisfazer os padrões da farmacopéia (tais como são descritos nas farmacopéias americana, britânica, européia e japonesa) e, como tais, irão conter alguma água e possivelmente outros solventes orgânicos, por exemplo, o etanol na farmacopéia americana não contém menos do que 94,9%, em volume, e não contém mais do que 96,0%, em volume, quando medido a 15,56°C. O álcool desidratado na farmacopéia americana não contém menos do que 99,5% de etanol, quando medido a 15,56°C.

Concentrações preferidas do solvente de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável presente em qualquer das formulações acima são de: pelo menos 5% p/v, pelo menos 8% p/v, pelo menos 10% p/v, pelo menos 11% p/v, pelo menos 12% p/v, pelo menos 13% p/v, pelo menos 15% p/v, pelo menos 16% p/v, pelo menos 17% p/v, pelo menos 18% p/v, pelo menos 19% p/v, e pelo menos 20% p/v. Concentrações máximas preferidas do éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável são de: 60% p/v ou menos, 50% p/v ou menos, 45% p/v ou menos, 40% p/v ou menos, 35% p/v ou menos, 30% p/v ou menos e 25% p/v ou menos. Uma concentração preferida é de 15% p/v. Faixas preferidas de solvente de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável presentes em qualquer das formulações acima são selecionadas a partir de qualquer valor mínimo ou máximo acima descrito e são preferivelmente de: 5-60% p/v, 7-55% p/v, 8-50% p/v, 1-50% p/v, 10-45% p/v, 1-0-40% p/v, 10-35% p/v, 10-30% p/v, 10-25% p/v, 12-25% p/v, 12-22% p/v, 12-20% p/v, 12-18% p/v, 13-17% p/v e idealmente de 14-16% p/v. Preferivelmente, o solvente de éster é benzoato de benzila.

Será entendido pela pessoa habilitada, que o solvente de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável será de uma qualidade, que irá satisfazer aos padrões da farmacopéia (tais que descritos nas farmacopéias

americana, britânica, européia e japonesa).

Combinações preferidas de um álcool farmaceuticamente aceitável e de um solvente de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável na formulação são expostas abaixo:

Álcool farmaceuticamente aceitável (% p/v)	Éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável (% p/v)
10-30	5-60, 7-55, 8-50, 10-50, 10-45, 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 12-25, 12-22, 12-20, 12-18, 13-17 e idealmente 14-16.
17-23	5-60, 7-55, 8-50, 10-50, 10-45, 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 12-25, 12-22, 12-20, 12-18, 13-17 e idealmente 14-16.
3-35, 4-35, 5-35, 5-32, 7-32, 10-30, 12-28, 15-25, 17-23, 18-22 17 e idealmente 19-	10-35
3-35, 4-35, 5-35, 5-32, 7-32, 10-30, 12-28, 15-25, 17-23, 18-22 17 e idealmente 19-21.	12-18
Etanol e álcool benzílico, mais preferivelmente	benzoato de benzila, mais preferivelmente cada qual a cerca de 10%. / a cerca de 15%.

5 Pelo uso do termo veículo de ricinoleato, é compreendido um óleo, que possui uma proporção (pelo menos 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 95% p/v) de sua composição como triglicerídeos de ácido ricinoleico. O veículo de ricinoleato pode ser um óleo sintético ou é convenientemente óleo de rícino, de modo ideal de acordo com os padrões da 10 farmacopéia, como acima descrito.

Verificamos surpreendentemente que as formulações da invenção acima fornecem, após injeção intramuscular, liberação satisfatória de fulvestrante durante um período de tempo estendido.

A descoberta é, na verdade, surpreendente, pelas seguintes 15 razões.

1. As injeções intramusculares de fulvestrante foram previamente testadas pelos requerentes sob a forma de uma composição aquosa. Verificamos irritação de tecido local extensiva no sítio da injeção, assim como um perfil de liberação deficiente. Acredita-se que a irritação 20 inflamação do tecido foi devida à presença de fulvestrante sob a forma de partículas sólidas. O perfil de liberação parece ter sido determinado pela

extensão da inflamação/ irritação presente no sítio de injeção e esta variável é difícil de controlar. Além disso, a taxa de liberação do fulvestrante não foi significativamente alta para ser clinicamente significativa.

2. Nossas descobertas a partir de estudos usando álcool benzílico rotulado  $^{14}\text{C}$  mostraram que ele se dissipasse rapidamente a partir do sítio da injeção e é removido a partir do corpo dentro de 24 horas de administração.

Seria esperado que etanol se dissipasse pelo menos tão rapidamente, se não mais rapidamente, a partir do sítio de injeção.

É conhecido que o benzoato de benzila é metabolizado pela conjugação a glicina para formar o ácido hipúrico pelo fígado humano e excretado na urina – Martindale; The Extra Pharmacopeia, 32<sup>a</sup> Ed., página 1103, e portanto, não é provável que o benzoato de benzila, quando usado, esteja presente no sítio de injeção durante todo o período de liberação estendida.

Verificamos que, a despeito da rápida eliminação dos excipientes de solubilização adicionais, isto é o álcool e o solvente de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável, a partir do veículo de formulação e do sítio de injeção após a injeção da formulação, pode ser ainda alcançada a liberação estendida em níveis terapeuticamente significativos de fulvestrante, durante um período prolongado, pela formulação da invenção.

Pelo uso do termo “níveis terapeuticamente significativos” é compreendido que são alcançadas concentrações de plasma sanguíneo de, pelo menos,  $2,5 \text{ ng ml}^{-1}$ , idealmente de, pelo menos,  $3 \text{ ng ml}^{-1}$ , pelo menos de  $8,5 \text{ ng ml}^{-1}$ , e de até  $12 \text{ ng ml}^{-1}$  de fulvestrante são alcançados no paciente. Preferivelmente, níveis de plasma sanguíneo devem ser de menos do que  $15 \text{ ng ml}^{-1}$ .

Pelo uso do termo “liberação estendida” é compreendido que são alcançadas pelo menos duas semanas, pelo menos três semanas, e,

preferivelmente pelo menos quatro semanas de liberação contínua de fulvestrante. Em uma característica preferida, a liberação contínua é alcançada por 36 dias. Preferivelmente, a liberação estendida de fulvestrante é por, pelo menos 2-5 semanas e mais preferivelmente pelos seguintes 5 períodos (semanas) 2,5-5, 2,5-4, 3-4, 3,5-4, e de modo mais preferido por, pelo menos, 4 semanas.

Será entendido que o médico assistente pode desejar administrar a injeção intramuscular como uma dose dividida, isto é, uma formulação de 5 ml é administrada seqüencialmente, em duas injeções 10 separadas de 2,5 ml, isto sendo uma características adicional da invenção.

A simples solubilização de fulvestrante em uma formulação líquida á base de óleo não constitui um prognóstico de um bom perfil de liberação ou de ausência de precipitação da droga após a injeção no sítio de injeção.

---

A Tabela 3 apresenta a solubilidade de fulvestrante em um veículo de óleo de rícino, que contém adicionalmente o álcool etanol e o álcool benzílico, com ou sem benzoato de benzila. Os resultados mostram claramente o efeito positivo de benzoato de benzila sobre a solubilidade de fulvestrante em óleo de rícino, apesar do fulvestrante ter uma solubilidade mais baixa em benzoato de benzila do que em álcool ou óleo de rícino.

5

---

TABELA 3

Tabela 3- EFEITO DE BENZOATO DE BENZILA SOBRE A SOLUBILIDADE DE FULVESTRANTE EM  
ÓLEO DE RÍCINO A 25°C

	% em peso						
Etanol (96%)	5	5	10	10	10	10	15
Álcool Benzílico	5	5	5	5	10	10	15
Benzoato de benzila	15		15		15		15
Óleo de rícino	até 100	até 100	até 100	até 100	até 100	até 100	até 100
Fulvestrante	27	36	46	54	45	65	76
Solubilidade [mgml <sup>-1</sup> ]							102

A Tabela 4 que se segue mostra a solubilidade de fulvestrante em uma ampla faixa de formulações à base de óleo, que contem as mesmas quantidades de álcool e de benzoato de benzila, mas não quais o óleo é alterado. Os dados mostram também a solubilidade de fulvestrante após a remoção dos álcoois.

**Tabela 4**

**Comparações de solubilidade de fulvestrantes em formulações à base de óleo com e sem álcoois**

Formulação <sup>(a)</sup>	Solubilidade de fulvestrante mg ml <sup>-1</sup> 2 25°C	
	Veículo completo	Veículo isento de álcoois
à base de óleo de rícino	81,2	12,6
à base de Migliol 812-N	86,8	1,7
à base de semente de sésamo/óleo de rícino (1:1)	70,1	4,4
à base de semente de sésamo	45,7	0,7
à base de óleo de amendoim	40,2	< 0,2

(a) As formulações de veículo completo compreenderam etanol [96%] (10%), álcool benzílico 10%, benzoato de benzila 15% completadas até o volume com o óleo mencionado. Foi adicionado fulvestrante em excesso a cada mistura de solvente e a solubilidade determinada.

**Efeito da formulação sobre a precipitação de fulvestrante no sítio de**

**10 injeção**

Formulação *	Dias						
	2	3	4	7	10	30	51
Formulação F1	0	0	0	0	0	0	0
À base de óleo de rícino							
Formulação F2	++ <sup>b</sup>	+++	+++	+++	+++	++	0
À base de Migliol 812-N							
Formulação F3	+ <sup>c</sup>	++	++	+++	++	+	+
À base de óleo de semente de sésamo / óleo de rícino							

0, +, ++, +++ = Grau de precipitação (nenhum detectado, suave, moderado, severo)

\* As formulações compreenderam fulvestrante (5%), etanol [96%] (10%), álcool benzílico (10%) e benzoato de benzila (15%) completadas até o volume com o óleo mencionado.

<sup>b</sup> Principalmente cristais em forma de agulha grandes

<sup>c</sup> Pequenas agulhas e/ ou feixes de cristais.

A precipitação de fulvestrante e o perfil de liberação foi determinado com as formulações acima e um estudo de coelho *in vitro*.

A figura 1 apresenta o perfil de liberação *in vivo* das quatro formulações a partir da segunda parte da Tabela 4 e mostra o efeito do componente de óleo fixo sobre o perfil de plasma de fulvestrante durante

cinco dias, seguindo-se à administração intramuscular em coelhos (dados normalizados para 50 mg por 3 kg; medida dada, número de animais por ponto de tempo = 8, amostras de plasma testadas quanto ao conteúdo de fulvestrante usando detecção de 1c-ms/ms seguindo-se à extração com solvente). Como pode ser observado, a formulação de óleo de rícino demonstrou um perfil de liberação particularmente uniforme, sem evidência de precipitação de fulvestrante no sítio de injeção.

Portanto, apresentamos como uma característica adicional da invenção uma formulação farmacêutica de liberação estendida, adaptada para a injeção intramuscular, que compreende fulvestrante: 35% (preferivelmente 30% ou idealmente 25%) ou menos, em peso, de um álcool farmaceuticamente aceitável por volume de formulação, pelo menos 1% (preferivelmente pelo menos 5% ou idealmente 10%) em peso, de um solvente de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável miscível em um veículo de ricinoleato por volume de formulação e uma quantidade suficiente de veículo de ricinoleato, levando-se em consideração a adição de quaisquer outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis opcionais, de modo a preparar um formulação de, pelo menos, 45 mgml<sup>-1</sup> de fulvestrante.

Uma outra característica da invenção consiste em uma formulação farmacêutica adaptada para a injeção intramuscular, como acima definido, para uso em terapia médica.

Uma outra característica da invenção consiste em um método para tratar doenças benignas ou malignas da mama ou do trato reprodutivo, preferivelmente para o tratamento de câncer de mama, pela administração a um ser humano, que tenha necessidade de tal tratamento, por injeção intramuscular, de uma formulação farmacêutica à base de veículo de ricinoleato de liberação estendida, que compreende, pelo menos 45 mgml<sup>-1</sup> de fulvestrante; 35% (preferivelmente 30% ou idealmente 25%) ou menos, em peso, de um álcool farmaceuticamente aceitável por volume de

formulação, pelo menos 1% (preferivelmente pelo menos 5% ou idealmente 10%) em peso de um solvente de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável miscível em um veículo de ricinoleato por volume de formulação.

Preferivelmente, são administrados 5 ml de injeção 5 intramuscular.

Uma outra característica da invenção é o uso de fulvestrante na preparação de uma formulação farmacêutica como aqui acima descrito, para o tratamento de um doença benigna ou maligna da mama ou do trato reprodutivo, preferivelmente câncer de mama.

Excipientes adicionais comumente usados no campo de formulação incluindo, por exemplo, um conservante antioxidante, um colorante ou um tensoativo, podem ser usados. Um excipiente opcional preferido é um tensoativo.

Como acima descrito, o fulvestrante é útil no tratamento de 15 indicações dependentes de estrogênio, tais que câncer de mama e condições ginecológicas, tais que a endometriose.

Em adição a fulvestrante, outro tipo similar de molécula está 20 correntemente sob investigação clínica. O SH-646 (11 $\beta$ -fluoro-7  $\alpha$ -(14, 14, 15, 15, 15-pentafluoro-6- metil-10-tia-6-azapentadecil)estra-1,3,5(10)-trieno-1,17 $\beta$ -diol) é também putativamente um composto com o mesmo modo de ação que o fulvestrante e possui ainda uma estrutura química muito similar. Acredita-se que o composto também partilhe das mesmas propriedades físicas que o fulvestrante e, portanto, a invenção terá também aplicação com este composto.

Uma outra característica da invenção é uma formulação 25 farmacêutica adaptada para a injeção intramuscular, que compreende (11 $\beta$ -fluoro-7  $\alpha$ -(14, 14, 15, 15, 15-pentafluoro-6- metil-10-tia-6-azapentadecil) estra-1,3,5 (10)-trieno-1,17 $\beta$ -diol); 35% ou menos, em peso, de um álcool farmaceuticamente aceitável por volume de formulação, pelo menos 1%, em peso, de um solvente de éster não-aquoso farmaceuticamente aceitável miscível

em um veículo de ricinoleato por volume de formulação e uma quantidade suficiente de um veículo de ricinoleato, de modo a preparar uma formulação de, pelo menos  $45 \text{ mg ml}^{-1}$  de ( $11\beta$ -fluoro-7  $\alpha$ -(14, 14, 15, 15, 15-pentafluoro-6- metil-10-tia-6-azapentadecil)estra-1,3,5(10)-trieno-1,17 $\beta$ -diol).

5 Outras características da invenção são aqueles como acima descritas, mas nas quais o SH-646 é substituído por fulvestrante.

#### Exemplo de Formulação

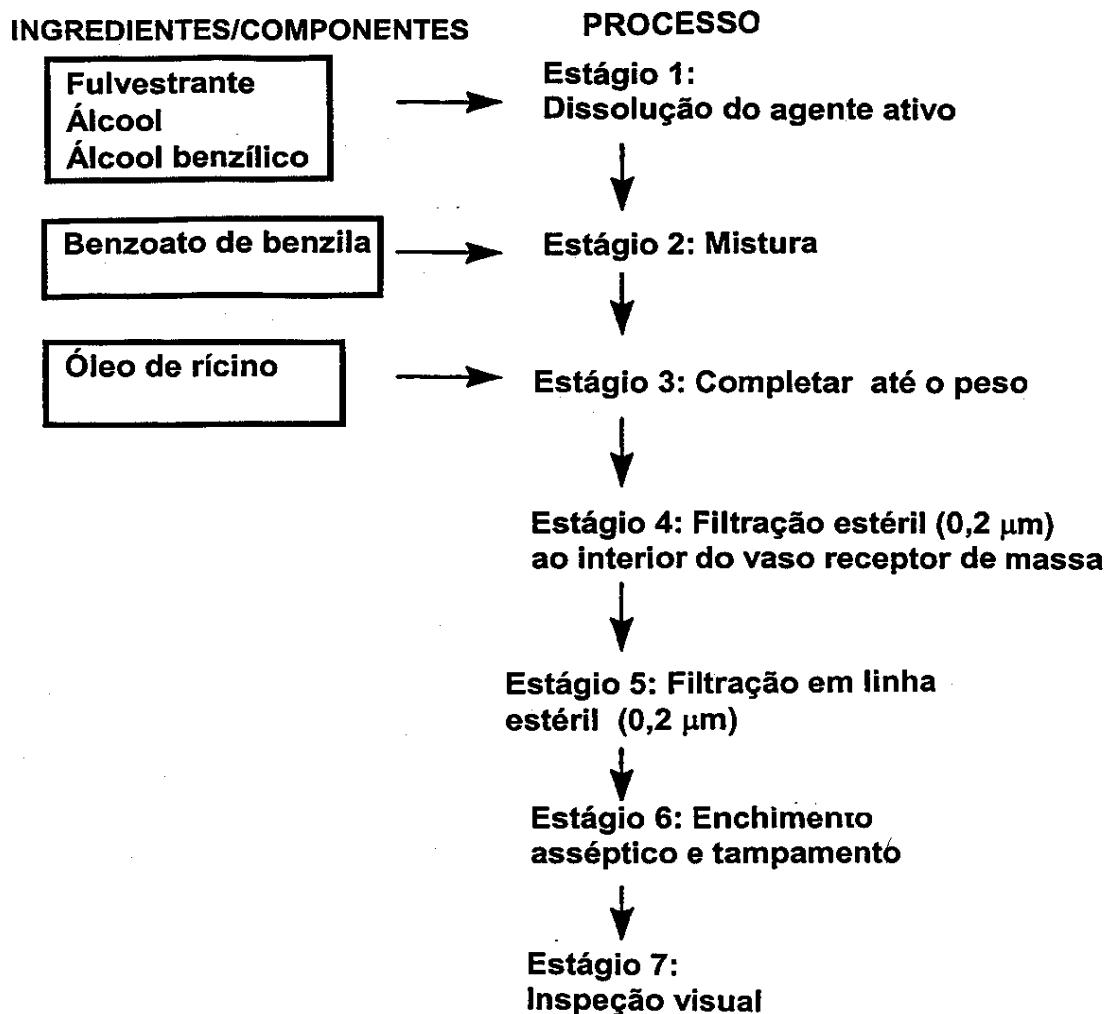
O fulvestrante é misturado com álcool e álcool benzílico, sendo agitado completamente até que dissolvido. O benzoato de benzila é adicionado e a solução é completada até o peso final com óleo de rícino e agitada, (por conveniência o peso usado é mais do que o volume pelo uso da razão de peso para volume). A solução em massa é sobreposta com Nitrogênio. A solução é esterilizada por filtração usando um ou dois filtros de 0,2  $\mu\text{m}$  de porosidade. O filtrado estéril é mantido sob uma cobertura de nitrogênio e é enchedo, sob condições assépticas, ao interior de recipientes primários estéreis, despirogenizados, por exemplo frascos ou seringas preenchidas. Um excesso é incluído na embalagem primária para facilitar a remoção do volume de dose. As embalagens primárias são sobrepostas com nitrogênio estéril, antes da vedação asséptica.

20 *Vide também o diagrama de fluxo do processo abaixo.*

As quantidades de cada componente da formulação são selecionadas de acordo com a especificação de formulação requerida, os exemplos são descritos acima. Por exemplo, são adicionadas quantidades de cada componente para preparar uma formulação, que contém :

25 10%, em peso por volume de álcool benzílico  
10%, em peso por volume de etanol  
15% em peso por volume de benzoato de benzila  
250 mg de fulvestrante para cada 5 ml de formulação acabada  
e a quantidade remanescente como óleo de rícino

## DIAGRAMA DE FLUXO DE MANUFATURA



**Referências :**

1. Bowler J., Lilley TJ, Pittam JD, Wakeling AE. Novel steroid~~al~~ pure antioestrogens. *Steroids* 989, 5471-99.
2. Wakeling AE. Novel pure antioestrogens : mode of action and  
5 therapeutic prospects.  
American New York Academy Science 1990 a, 595 : 348 -56.
3. Wakeling AE. Steroidal pure antioestrogens. In Lippman M, Dickson R, Editors. *Regulatory mechanisms in breast cancer*. Boston : kluwer Academic, 1990b : 239-57.
- 10 4. Wakeling AE, Therapeutic potential of pure antioestrogens in the treatment of breast cancer. *Journal Steroid Biochemistry*, 1990 c; 37 : 771-5.
5. Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *Journal Endocrinology*, 1987; 112: R7-10.
- 15 6. Wakeling AE, Bowler J. Biology and mode of action od pure antioestrogens. *Journl Steroid Biochemistry*, 1988; 3: 141-7.

## REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica adaptada para injeção intramuscular, caracterizada pelo fato de compreender fulvestrante, 15-25% em peso de etanol e/ou álcool benzílico por volume de formulação, 10-25% em peso de benzoato de benzila em um veículo de óleo de rícino por volume de formulação e uma quantidade suficiente de veículo de óleo de rícino de modo a preparar uma formulação de pelo menos  $45 \text{ mgml}^{-1}$  de fulvestrante.
2. Formulação farmacêutica adaptada para injeção intramuscular, caracterizada pelo fato de compreender fulvestrante, 17-23% em peso de etanol e/ou álcool benzílico por volume de formulação, 12-18% em peso de benzilbenzoato em um veículo de óleo de rícino por volume de formulação e uma quantidade suficiente de um veículo de óleo de rícino de modo a preparar uma formulação de pelo menos  $45 \text{ mgml}^{-1}$  de fulvestrante.
3. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende uma mistura de etanol e álcool benzílico.
4. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o etanol e álcool benzílico estão presentes em torno da mesma % em peso por volume de formulação.
5. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o volume total de formulação é de 6 ml, ou menos, e a concentração de fulvestrante é de, pelo menos,  $45 \text{ mgml}^{-1}$ .
6. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a quantidade total de fulvestrante na formulação é de 250 mg, ou mais, e o volume total da formulação é de 6 ml, ou menos.
7. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a quantidade total de fulvestrante na

formulação é de 250 mg e o volume total da formulação é de 5 a 5,25 ml.

8. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que compreende 10% em peso de etanol por volume de formulação, 10% em peso de álcool benzílico por volume de formulação, e 15% em peso de benzoato de benzila por volume de formulação.

9. Formulação farmacêutica adaptada para injeção intramuscular de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de ser para uso em terapia médica.

10 10. Uso de fulvestrante na preparação de uma formulação farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento de uma doença benigna ou maligna da mama ou do trato reprodutivo em um humano.

RESUMO**“FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE FULVESTRANTE NA PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA.”**

A invenção refere-se a uma nova formulação farmacêutica de liberação sustentada, adaptada para a administração por injeção, que contém o composto  $7\alpha$ -[9(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]estra-1,3,5 (10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol, mais particularmente a uma formulação, adaptada para a administração por injeção, que contém o composto  $7\alpha$ -[9(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]estra-1,3,5 (10)-trieno-3,17 $\beta$ -diol, em uma solução em um veículo de ricinoleato, que compreende adicionalmente pelo menos um álcool e um solvente de éster não-aquoso, que é miscível no veículo de ricinoleato.