

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 451**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2013** **PCT/IN2013/000235**
87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013** **WO13153559**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2013** **E 13737670 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024** **EP 2836199**

54 Título: **Formulaciones de Fulvestrant**

30 Prioridad:

09.04.2012 IN 1418CH2012

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2024

73 Titular/es:

EAGLE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
50 Tice Boulevard, Suite 315
Woodcliff Lake, NJ 07677, US

72 Inventor/es:

TEJA, BULUSU BHANU y
PALEPU, NAGESH R.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 983 451 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

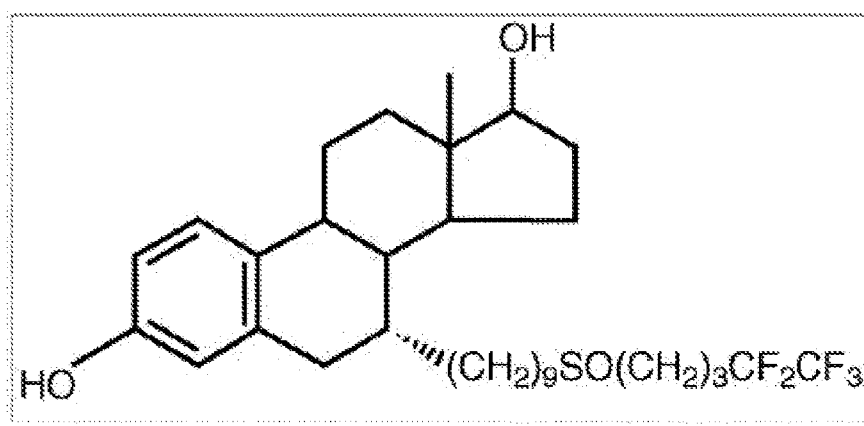
Formulaciones de Fulvestrant

5 REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD CORRESPONDIENTE

[0001] Esta solicitud de patente reivindica prioridad sobre la solicitud de patente provisional IN nº 1418/CHE/2012, presentada el 9 de abril de 2012, titulada "FULVESTRANT FORMULATIONS".

10 ANTECEDENTES

[0002] Fulvestrant inyectable para administración intramuscular es un antagonista de los receptores de estrógenos se comercializa como FASLODEX. El nombre químico es 7-alfa-[9-(4,4,5,5-penta fluoropentilsulfinil) nonil]estra-1,3,5-(10)-trieno-3,17-beta-diol. La fórmula molecular es $C_{32}H_{47}F_5O_3S$ y su fórmula estructural es:



[0003] FASLODEX se suministra en jeringas precargadas estériles para un solo paciente que contienen 50 mg/ml de fulvestrant en inyecciones de 5 ml o 2,5 ml para administrar la dosis mensual requerida. El régimen de dosificación actual incluye la inyección de 500 mg (inyección de 10 ml). La mayor parte de la formulación contiene aceite de ricino, lo que provoca una inyección extremadamente dolorosa. Los efectos secundarios típicos del aceite de ricino y sus derivados son (a) irritación cutánea y de otro tipo en el lugar de administración; (b) reacción alérgica; (c) alteraciones gastrointestinales aunque el producto no se administre en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, existe una necesidad de encontrar un sistema más concentrado que no contenga aceite de ricino, para permitir la administración de bajo volumen de medicamento y la reducción del dolor.

[0004] El documento WO 01/51056 divulga una nueva formulación farmacéutica de liberación sostenida adaptada para la administración por inyección que contiene el compuesto 7 alfa -[9-(4,4,5,5- pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 beta -diol, más particularmente a una formulación adaptada para la administración por inyección que contiene el compuesto 7 alfa -[9- (4 ,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 beta -diol en solución en un vehículo de ricinoleato que comprende además al menos un alcohol y un disolvente éster no acuoso miscible en el vehículo de ricinoleato.

[0005] El documento WO 2009/111057 divulga formulaciones de fulvestrant adecuadas para inyección intramuscular a una concentración superior a 40 mg/ml en ausencia de aceite de ricino y derivados del aceite de ricino

RESUMEN

[0006] Según la invención, las composiciones que contienen fulvestrant incluyen un disolvente seleccionado entre dimetilsulfóxido (DMSO), glicofurol, N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos; una mezcla de aceites seleccionada entre i) triglicéridos caprílicos y cápricos; y un miembro de liberación sostenida seleccionado entre benzoato de bencilo, ac[^] dihidrolipoico y[^] alcohol bencílico J una[^] relación de volumen de disolvente: mezcla de aceites : miembro de liberación sostenida es 1-2,5 : 0,9-2,5 : 0,9-2,5. La cantidad de fulvestrant incluida en las composiciones es de 50 mg/ml a 150 mg/ml. Algunos aspectos de la invención incluyen composiciones que contienen fulvestrant para su uso en métodos de tratamiento.

[0007] Una de las ventajas de las composiciones inventivas es que han mejorado sustancialmente la estabilidad a largo plazo en comparación con las formulaciones actualmente disponibles. Por ejemplo, las composiciones inventivas de fulvestrant están sustancialmente libres de impurezas después de al menos unos 24 meses a una temperatura de entre unos 5 °C y unos 25 °C. Las formulaciones inventivas están ventajosamente listas para usar y se administran

preferentemente por vía intramuscular, pero pueden administrarse por vías de inyección adecuadas que sean apropiadas para el agente activo fulvestrant.

[0008] Otra ventaja de las composiciones inventivas es que están sustancialmente libres o completamente libres de aceite de ricino y sus derivados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0009]

La Figura 1 son los datos correspondientes al ejemplo 2.

La Figura 2 son los datos correspondientes al ejemplo 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0010] A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente se entiende por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece esta invención. En caso de que haya varias definiciones de un término, prevalecerán las de esta sección, salvo que se indique lo contrario.

[0011] Tal como se utiliza aquí, el RRT se calcula dividiendo el tiempo de retención del pico de interés por el tiempo de retención del pico principal. Cualquier pico con un RRT <1 eluye antes del pico principal, y cualquier pico con un RRT >1 eluye después del pico principal.

[0012] A efectos de la presente invención, se entenderá que "sustancialmente libre de impurezas" incluye las composiciones que contienen fulvestrant en las que la cantidad de impurezas totales es inferior a aproximadamente el 5%, según se calcula sobre una base de respuesta de área de pico normalizada ("PAR") determinada por cromatografía líquida de alta resolución ("HPLC") a una longitud de onda de 223 nm, tras un periodo de aproximadamente 24 meses a una temperatura de entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 25 °C. La cantidad de impurezas se calcula además sobre la base de la cantidad original de fulvestrant (o sal del mismo) presente en la composición o formulación.

[0013] Tal como se utiliza en el presente documento, "sustancialmente libre", al referirse a la cantidad de aceite de ricino y derivados del aceite de ricino en las formulaciones que contienen fulvestrant descritas en el presente documento, significa no más de aproximadamente 5%, preferentemente no más de aproximadamente 4%, aproximadamente 3%, aproximadamente 2%, aproximadamente 1%, aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,1% y aproximadamente 0,01% (100 ppm). Más preferiblemente, las composiciones que contienen fulvestrant incluyen cantidades indetectables de aceite de ricino y derivados del aceite de ricino con el uso de equipos analíticos estándar, es decir, cero. Cada una de las cantidades en % se refiere a la formulación completa.

[0014] De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan composiciones que contienen fulvestrant de almacenamiento estable a largo plazo que incluyen:

- a) fulvestrant a una concentración de 50mg/ml a 150mg/ml;
- b) un disolvente seleccionado entre dimetilsulfóxido (DMSO), glicofuro, N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos;
- c) una mezcla oleosa de triglicéridos caprílicos y cápricos, y
- d) un miembro de liberación sostenida seleccionado de benzoato de bencilo y alcohol bencilico; en el que dicha composición que contiene fulvestrant que tiene menos del 5% de impurezas totales, sobre una base de respuesta de área de pico normalizada ("PAR") determinada por cromatografía líquida de alto rendimiento ("HPLC") a una longitud de onda de 223 nm, después de al menos 24 meses de almacenamiento a temperaturas de 5°C a 25°C incluye no más del 5% de aceite de ricino y derivados de aceite de ricino; en el que la relación de volumen de disolvente: mezcla de aceite: miembro de liberación sostenida es 1-2.5: 0.9-2.5: 0.9-2.5.

[0015] Las impurezas totales en las composiciones inventivas resultantes de la degradación del fulvestrant en las composiciones es inferior a aproximadamente 5% PAR según lo determinado por HPLC a una longitud de onda de 223 nm, después de al menos aproximadamente 24 meses de almacenamiento a una temperatura de entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 25 °C, y por lo tanto tienen estabilidad a largo plazo durante al menos el mismo período de tiempo o más. Preferiblemente, las composiciones que contienen fulvestrant demuestran estabilidad de almacenamiento a largo plazo durante al menos unos 36 meses cuando se almacenan en las condiciones aquí descritas. En una realización, la cantidad de impurezas totales en las composiciones inventivas resultantes de la degradación del fulvestrant es inferior a aproximadamente el 3% PAR según lo determinado por HPLC a una longitud de onda de 223 nm después de al menos aproximadamente 24 meses a una temperatura de entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 25 °C. Preferiblemente, la cantidad de cualquier degradante individual en las composiciones inventivas no excede el 2% PAR

determinado por HPLC a una longitud de onda de 223nm tras periodos de almacenamiento de al menos unos 24 meses a una temperatura de entre unos 5 °C y unos 25°C.

[0016] En algunos aspectos de la invención, el disolvente está presente en una cantidad de aproximadamente 20% (v/v) a aproximadamente 40% (v/v). Preferiblemente, el disolvente está presente en una cantidad aproximada del 33% (v/v). En algunos aspectos de la invención, la mezcla de aceites está presente en una cantidad de aproximadamente 20% (v/v) a aproximadamente 50% (v/v). Preferiblemente, la mezcla de aceites está presente en una cantidad aproximada del 25% (v/v). En otras realizaciones, el miembro de liberación sostenida está presente en una cantidad de aproximadamente 20% (v/v) a aproximadamente 50% (v/v). Preferiblemente, el miembro de liberación sostenida está presente en una cantidad de alrededor del 42% (v/v). Según la invención, la relación de volumen de disolvente: mezcla de aceite: miembro de liberación sostenida es de 1 a 2,5: 0,9 a 2,5: 0,9 a 2,5. Preferiblemente, la relación de volumen de disolvente: mezcla de aceite: miembro de liberación sostenida es de aproximadamente 1,3: aproximadamente 1: aproximadamente 1,7.

[0017] En algunas realizaciones, el disolvente es DMSO, glicofulol o N-metilpirrolidona. En otras realizaciones de la invención, sin embargo, el disolvente es una mezcla de DMSO y glicofulol. Dentro de este aspecto, la relación de volumen de DMSO: glicofulol: mezcla de aceites: miembro de liberación sostenida es de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1: de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1: de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1: de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1. Preferiblemente, la relación en volumen de DMSO: glicofulol: mezcla de aceites: miembro de liberación sostenida es de aproximadamente 1: aproximadamente 1: aproximadamente 1: aproximadamente 1.

[0018] En la invención, la mezcla de aceites es una mezcla de triglicéridos caprílicos y cápricos. La mezcla de aceite en las composiciones que contienen fulvestrant según varios aspectos de la invención pueden ser mezclas de los triglicéridos de ácidos grasos tales como los productos comercializados bajo el nombre MIGLYOL, es decir MIGLYOL 810, 812, 818, 829 y 840. Consulte la ficha del producto MIGLYOL. La mezcla de aceites es de triglicéridos caprílicos y cápricos, como MIGLYOL 812, que incluye preferentemente un 50- 64% de ácidos grasos C₈ y un 30-45% de ácidos grasos C₁₀.

[0019] Sin significar para ser atado por cualquier teoría o hipótesis, el miembro puede tener el efecto de permitir para steady concentraciones de estado para ser alcanzadas, i.e. sosteniendo la liberación de fulvestrant y manteniendo la duración de circulación en la corriente de sangre para extender periodos, como al menos aproximadamente 15 días, y preferentemente al menos aproximadamente 28 días. En algunos aspectos de la invención, el miembro se selecciona de compuestos farmacéuticamente aceptables conocidos por aumentar la duración de la circulación de un fármaco en el torrente sanguíneo, como el benzoato de bencilo, el ácido dihidrolipoico, el alcohol bencílico y el ácido lipoico. El miembro en las composiciones que contienen fulvestrant según varios aspectos de la invención es benzoato de bencilo. En algunos aspectos de la invención, las composiciones inventivas alcanzan concentraciones en estado estacionario de fulvestrant in vivo después de la primera a la sexta dosis, en otros aspectos las concentraciones en estado estacionario de fulvestrant se alcanzan después de la cuarta a la sexta dosis. Sin pretender quedar vinculado a ninguna teoría o hipótesis, se entenderá que la consecución de la concentración en estado estacionario in vivo de fulvestrant es un nivel suficiente para controlar terapéuticamente los niveles de estrógenos en la paciente.

[0020] En algunos aspectos de la divulgación, la concentración de fulvestrant en las composiciones es de aproximadamente 45 mg/ml a unos 250 mg/ml. En las composiciones inventivas, la concentración de fulvestrant es de 50 mg/ml a 150 mg/ml. Preferentemente, la concentración de fulvestrant es de unos 100 mg/ml a unos 125 mg/ml. Se entenderá que las composiciones que contienen cualquier concentración útil dentro de los rangos, es decir, 45, 50, 55, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 125, 150 ... Se contemplan 250 euros. En otras realizaciones, la concentración de fulvestrant en la composición es de aproximadamente 50 mg/ml. En otras realizaciones, la concentración de fulvestrant es de aproximadamente 100 mg/ml. En aspectos alternativos de la divulgación, el fulvestrant está fuera de estos rangos, pero las cantidades serán suficientes para administraciones únicas o múltiples de dosis generalmente consideradas como cantidades eficaces. En algunos aspectos de la invención, también se contemplan sales farmacéuticamente aceptables de fulvestrant.

[0021] Las composiciones que contienen fulvestrant según la invención pueden incluir al menos un antioxidante que sea farmacéuticamente aceptable para su uso en formulaciones humanas y veterinarias. El antioxidante no se limita a los actualmente considerados seguros por ninguna autoridad reguladora. Por ejemplo, el antioxidante puede seleccionarse entre el ácido lipoico, el ácido dihidrolipoico, la metionina, los aminoácidos que contienen sulfa, el bisulfato sódico de acetona, el galato de propilo, el hidroxitolueno butilado ("BHT"), el hidroxianisol butilado ("BHA") y el sulfoxilato de formaldehído sódico. Las concentraciones adecuadas de antioxidantes en las composiciones pueden oscilar entre aproximadamente 2,5 mg/mL y aproximadamente 35 mg/mL, y preferiblemente entre aproximadamente 5 mg/mL y aproximadamente 20 mg/mL o entre aproximadamente 10 mg/mL y aproximadamente 15 mg/mL. En algunas otras realizaciones, la concentración del antioxidante en las composiciones que contienen fulvestrant es de aproximadamente 5 mg/mL.

[0022] Otros aditivos que pueden incluirse en las composiciones son el polietilenglicol (PEG), el propilenglicol (PG), los fosfolípidos y los poloxámeros, incluidos los productos comercializados con el nombre de LUTROL. El peso molecular del PEG estará dentro del rango de pesos farmacéuticamente aceptables, aunque se prefiere el PEG 400 en muchos aspectos de la invención.

[0023] En vista de lo anterior, algunas composiciones preferidas que contienen fulvestrant estables al almacenamiento a largo plazo de acuerdo con la invención incluyen:

I.

- a) fulvestrant a una concentración de 50mg/ml a 150mg/ml;
- b) DMSO;
- c) una mezcla de triglicéridos caprílicos y cápricos, es decir, MIGLYOL 812; y
- d) benzoato de bencilo;

en la que el DMSO está presente en una cantidad aproximada del 33% (v/v), la mezcla de triglicéridos caprílicos y cápricos está presente en una cantidad aproximada del 25% (v/v), y el benzoato de bencilo está presente en una cantidad aproximada del 42% (v/v); o bien

II.

- a) fulvestrant a una concentración de 50mg/ml a 150mg/ml;
- b) DMSO;
- c) una mezcla de triglicéridos caprílicos y cápricos;
- d) benzoato de bencilo; y
- e) glicofurool;

donde la relación en volumen de DMSO: mezcla de triglicéridos caprílico y cáprico: benzoato de bencilo: glicofurool es de aproximadamente 1: aproximadamente 1: aproximadamente 1: aproximadamente 1.

[0024] Cada una de estas composiciones tiene la misma estabilidad descrita anteriormente, es decir, menos de aproximadamente un 5% de impurezas PAR totales, determinadas por HPLC a una longitud de onda de 223 nm, tras al menos unos 24 meses de almacenamiento a una temperatura de entre unos 5 °C y unos 25 °C. Preferiblemente, las composiciones son estables durante al menos unos 36 meses de almacenamiento a una temperatura de entre unos 5 °C y unos 25 °C.

[0025] Otra realización de la invención proporciona las composiciones para el uso en métodos de tratar una condición tratable fulvestrant en mamíferos. Los métodos incluyen la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de una de las composiciones que contienen fulvestrant descritas en el presente documento. Dado que la porción de ingrediente activo de la composición inventiva es un fármaco aprobado por la FDA, aquellos con conocimientos ordinarios reconocerán que las dosis de fulvestrant empleadas en este aspecto de la invención serán similares a las empleadas en cualquier régimen de tratamiento diseñado para fulvestrant como se comercializa bajo el nombre comercial FASLODEX. Consulte el prospecto para el paciente que contiene información sobre la dosis. Los métodos de tratamiento también incluyen la administración de las formulaciones inventivas para cualquier propósito o condición física para la que se haya indicado la utilidad del fulvestrant. Algunos ejemplos de afecciones tratables con fulvestrant son las enfermedades benignas o malignas de la mama o del aparato reproductor. En algunos aspectos, las afecciones son hormonodependientes.

[0026] En algunos aspectos de la invención, las composiciones que contienen fulvestrant se formularán para inyección intramuscular, aunque también se contemplan dentro de la invención otras vías de inyección que sean compatibles con el fulvestrant y los excipientes.

EJEMPLOS

[0027] Los siguientes ejemplos sirven para proporcionar una mayor apreciación de la invención, pero no pretenden en modo alguno restringir el alcance efectivo de la invención.

EJEMPLO 1

[0028] Las composiciones que contenían fulvestrant se prepararon como sigue:

La formulación A (Inventiva) se preparó disolviendo 50 mg de fulvestrant en una solución de 1 mL que incluía DMSO: glicofurool: MIGLYOL 812, es decir, una mezcla de triglicéridos caprílicos y cápricos: benzoato de bencilo en una proporción de volumen de 1:1:1:1.

La Formulación B (Inventiva) se preparó de la misma manera que la Formulación A, excepto que la concentración de fulvestrant fue de 100 mg/mL.

La formulación C (Inventiva) se preparó* disolviendo 125 mg de fulvestrant en una solución de 1 mL que incluía 33% (v/v) de DMSO, 25% (v/v) de MIGLYOL 812 y 42% (v/v) de benzoato de bencilo.

La formulación D (Inventiva) se preparó disolviendo 100 mg de fulvestrant en una solución de 1 mL que incluía 33% (v/v) de DMSO, 25% (v/v) de MIGLYOL 812 y 42% (v/v) de benzoato de bencilo.

[0029] Las muestras se mantuvieron a 40 °C y se analizaron periódicamente para determinar el contenido de fármaco y el total de impurezas a los intervalos indicados en la Tabla 1. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1 - Estabilidad de Fulvestrant

Formulación	Temp.	Periodo de tiempo	Conc.. (mg/mL)	% de Inicial	%de Total
Formulación A - 50mg/mL DMSO:Glycofurol:Miglyol 812:Benzoato de bencilo (1:1:1:1) qs a 1mL	Inicial		49.2	100	0.06
	40°C	30 días	49.0	100.4	0.15
		70 días	49.0	100	0.15
		168 días	48.9	100	0.18
Formulación B - 100mg/mL DMSO:Benzoato de bencilo:Miglyol 812:Glycofurol (1:1:1:1) qs a 1mL	Inicial		101.8	100	0.34
	40°C	1 mes	101.4	99.6	0.42
		2 meses	100.9	99.1	0.41
		3 meses	100.8	99.0	0.44
		6 meses	100.6	98.8	0.45
Formulación C - 125 mg DMSO:Benzoato de bencilo:Miglyol 812 (0,33:0,42:0,25) qs a 1mL	Inicial		123.6	100	0.29
	40°C	1 mes	123.6	100.0	0.31
		2 meses	122.8	99.4	0.32
		3 meses	121.4	98.2	0.28
		6 meses	121.4	98.2	0.28
Formulación D - 100mg DMSO:Benzoato de bencilo:Miglyol 812 (0,33:0,42:0,25) qs a 1mL	Inicial		101.7	100	0.28
	40°C	1 mes	100.8	99.1	0.30
		2 meses	100.6	98.9	0.32
		3 meses	100.2	98.5	0.33
		6 meses	100.1	98.4	0.34

Nota: En la Tabla 1, el % total de impurezas incluye las contribuciones totales de los picos en varios RRT.

[0030] Como se muestra en la Tabla 1, las formulaciones inventivas de fulvestrant son muy estables en soluciones que contienen al menos un disolvente, una mezcla de aceites y un miembro de liberación sostenida. La Tabla 1 muestra que el fulvestrant, cuando se disuelve a una concentración de 50 mg/mL a 125 mg/mL, en DMSO, benzoato de bencilo y Miglyol 812, con o sin glicofurol, tenía menos de aproximadamente 0,5% de impurezas totales 5 después de al menos 1 mes, y al menos hasta 6 meses, de almacenamiento a 40 °C.

[0031] Los datos presentados en la Tabla 1 se traducen en composiciones que contienen fulvestrant y que incluyen al menos un disolvente, una mezcla de aceites y un miembro de liberación sostenida que tiene una vida útil de al menos unos 24 meses a 5 °C o 25 °C. De hecho, se espera que las composiciones inventivas sean estables durante al menos 36 meses en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente. En cambio, una muestra relacionada con FASLODEX requiere almacenamiento refrigerado y, por lo tanto, no es tan estable como las composiciones inventivas y no sería adecuada para el almacenamiento a largo plazo descrito en el presente documento.

EJEMPLO 2

[0032] Las composiciones que contenían fulvestrant (Formulación E, Formulación F y Formulación G) se prepararon como sigue:

La formulación E (Control) se preparó como control con ácido recinólico, que es un componente principal del aceite de ricino. La formulación E se preparó disolviendo 50 mg de fulvestrant en una solución de 1 mL que incluía ácido recinólico y PG en una proporción molar de 1:1 de ácido recinólico: PG.

La formulación F (Inventiva) se preparó disolviendo 50 mg de fulvestrant en una solución de 1 mL que incluía N-metilpirrolidona: glicofuro: MIGLYOL 812: benzoato de bencilo en una proporción de volumen de 1:1:1:1.

La formulación G (Control) FASLODEX se obtuvo comercialmente de AstraZeneca, e incluye fulvestrant a una concentración de 50 mg/mL en una solución que incluye 10% (p/v) de etanol, 10% (p/v) de alcohol bencílico, 15% (p/v) de benzoato bencílico y aceite de ricino añadido a 1mL.

[0033] Los perfiles PK de la Formulación E, la Formulación F y la Formulación G se evaluaron en conejos.

[0034] Como se muestra en la Figura 1, la formulación E mostró la C_{máx} más baja y la concentración plasmática media más baja. La Formulación inventiva F mostró un perfil PK comparable al de la Formulación G. El perfil PK de la Formulación E, que muestra los niveles "bajos", es inferior al de la Formulación inventiva F y la Formulación G. Por consiguiente, la Formulación inventiva F logra un perfil PK comparable al de la Formulación G, y es estable en almacenamiento a largo plazo durante al menos 36 meses en condiciones ambientales, sin la inclusión de aceite de ricino.

EJEMPLO 3

[0035] Las composiciones que contenían fulvestrant (Formulación A, Formulación H y Formulación G) se prepararon como sigue:

La Formulación A (Inventiva) se preparó como se describe en el Ejemplo 1.

La formulación H (Inventiva) se preparó disolviendo 50 mg de fulvestrant en una solución de 1 mL que incluía 33% (v/v) de DMSO, 25% (v/v) de MIGLYOL 812 y 42% (v/v) de benzoato de bencilo.

La formulación G (Control) se preparó como se describe en el Ejemplo 2.

[0036] Los perfiles PK de la Formulación A, la Formulación H y la Formulación G se evaluaron en conejos.

[0037] Como se muestra en la Figura 2, la Formulación inventiva A y la Formulación inventiva H mostraron perfiles PK comparables al perfil PK de la Formulación G. En consecuencia, como se muestra en la Tabla 1 y en la Figura 2, las Formulaciones inventivas A y H, son estables al almacenamiento a largo plazo durante al menos 36 meses en condiciones ambientales, y logran un perfil PK comparable al de la Formulación G, sin la inclusión de aceite de ricino.

EJEMPLO 4

[0038] Las composiciones que contenían fulvestrant (Formulación A, Formulación H y Formulación G) se prepararon como sigue:

La Formulación A (Inventiva) se preparó como se describe en el Ejemplo 1.

La Formulación H (Inventiva) se preparó como se describe en el Ejemplo 3.

[0039] Se prepararon tres Formulaciones G₁, G₂ y G₃ (Controles) separadas de la misma manera que la Formulación G descrita anteriormente en el Ejemplo 2.

[0040] Los perfiles PK de la Formulación A, la Formulación H y las Formulaciones G₁, G₂ y G₃ se evaluaron en conejos. Las formulaciones se administraron en una cantidad de 17 mg/kg de peso corporal de conejo. Las muestras se extrajeron 28 días después de la administración. Los datos PK se presentan a continuación en la Tabla 2.

TABLA 2

Formulación	C _{máx} (ng/mL)	AUC _(dosis de O) (mg*h/L)	T _{1/2} (días)
G ₁	24.4 ± 7.2	6.8 ± 1.2	9 ± 3
G ₂	26.3 ± 10.8	5.3 ± 1.6	12 ± 8
G ₃	28.7 ± 8.1	5.8 ± 2.9	20 ± 7
A	25.3 ± 11	6.3 ± 3.3	12 ± 7
H	27.6 ± 7.4	4.8 ± 1.2	38 ± 60

[0041] Como se muestra en la tabla anterior, ambas formulaciones inventivas A y H mostraron perfiles PK similares en comparación con las formulaciones G₁, G₂ y G₃.

EJEMPLO 5

[0042] Se realizaron estudios adicionales de PK en conejos para observar las formulaciones en concentraciones de estado estacionario. Las composiciones que contenían fulvestrant se prepararon como sigue: La Formulación G (Control) se preparó de la misma manera que la descrita anteriormente en el Ejemplo 2.

La Formulación A (Inventiva) se preparó como se describe en el Ejemplo 1.

La Formulación H (Inventiva) se preparó como se describe en el Ejemplo 3.

La Formulación B (Inventiva) se preparó como se describe en el Ejemplo 1.

La formulación D (Inventiva) se preparó como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1.

[0043] Los perfiles PK de la Formulación A, Formulación H, Formulación B, Formulación D y Formulación G se evaluaron en conejos. Las dosis se administraron en una cantidad de 17 mg/kg de peso corporal de conejo. La primera dosis se administró el primer día, la segunda el día 15, la tercera el día 28 y las siguientes (cuarta, quinta y sexta) cada mes. Las muestras se extrajeron antes de la administración de cada dosis. Los datos PK de la primera dosis y de las dosis cuatro y cinco se presentan en la Tabla 3.

TABLA 3

Dosis		Formulación G	Formulación H	Formulación D	Formulación A	Formulación B
Dosis 1	C _{max} (ng/mL)	13.5 ± 3.1	7.65 ± 4.61	5.37 ± 3.09	6.66 ± 2.28	3.37 ± 1.11
	AUC (h* ng/mL)	887 ± 227	582 ± 292	372 ± 137	518 ± 188	254 ± 81
Dosis 4	C _{max} (ng/mL)	49.3 ± 15	33.2 ± 4.9	25.3 ± 4.8	30.6 ± 12.0	18.9 ± 4.2
	AUC (h* ng/mL)	6146 ± 812	4897 ± 1030	3719 ± 780	4638 ± 1520	3260 ± 710
Dosis 5	C _{max} (ng/mL)	42.4 ± 9.9	40.6 ± 16.4	48.1 ± 25.3	37.1 ± 14.5	30.3 ± 4.2
	AUC (h* ng/mL)	6243 ± 982	6080 ± 1290	4985 ± 1260	5668 ± 2250	4065 ± 775

[0044] Como se muestra en la Tabla 3 anterior, las Formulaciones inventivas H, D, A y B alcanzaron concentraciones en estado estacionario comparables a la Formulación G después de cuatro a cinco dosis. La Tabla 3 muestra que se pueden obtener concentraciones en estado estacionario comparables a las de la Formulación G sin incluir aceite de ricino en la formulación. En consecuencia, las composiciones inventivas estables en almacenamiento a largo plazo elaboradas de acuerdo con la invención reivindicada alcanzaron concentraciones en estado estacionario comparables a la Formulación G.

EJEMPLO 6

[0045] Las composiciones que contienen fulvestrant se preparan como sigue:

La Formulación I (Inventiva) se prepara de la misma manera que la Formulación A del Ejemplo 1 anterior, salvo que el MIGLYOL 812 se sustituye por MIGLYOL 810, es decir, una mezcla de triglicéridos caprílicos y cápricos. La relación de volumen se mantiene en 1:1:1:1.

La Formulación J (Inventiva) se prepara de la misma manera que la Formulación H del Ejemplo 3 anterior, excepto que MIGLYOL 812 se sustituye por MIGLYOL 810, es decir, una mezcla de triglicéridos caprílicos y cápricos. La proporción de volumen se mantiene en 33:25:42.

Las formulaciones I y J tienen una vida útil de al menos unos 24 meses a 5 °C o 25 °C, y se espera que sean estables durante al menos 36 meses en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

EJEMPLO 7

[0046] Las composiciones que contienen fulvestrant se preparan como sigue:

La Formulación K (Inventiva) se prepara de la misma manera que la Formulación A del Ejemplo 1 anterior, excepto que el MIGLYOL 812 se sustituye por MIGLYOL 818, es decir, una mezcla de triglicéridos caprílicos, cápricos y linoleicos. La relación de volumen se mantiene en 1:1:1:1.

La Formulación L (Inventiva) se prepara de la misma manera que la Formulación H del Ejemplo 3 anterior, excepto que MIGLYOL 812 se sustituye por MIGLYOL 818, es decir, una mezcla de triglicéridos caprílicos, cápricos y linoleicos. La proporción de volumen se mantiene en 33:25:42.

Las formulaciones K y L tienen una vida útil de al menos unos 24 meses a 5 °C o 25 °C, y se espera que sean estables durante al menos 36 meses en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente.

EJEMPLO 8

[0047] Las composiciones que contienen fulvestrant se preparan como sigue:

La Formulaci3n M (Inventiva) se prepara de la misma manera que la Formulaci3n A del Ejemplo 1 anterior, excepto que el MIGLYOL 812 se sustituye por MIGLYOL 829, es decir, una mezcla de triglic3ridos capr3licos, c3pricos y succ3nicos. La relaci3n de volumen se mantiene en 1:1:1:1.

La Formulaci3n N (Inventiva) se prepara de la misma manera que la Formulaci3n H del Ejemplo 3 anterior, excepto que MIGLYOL 812 se sustituye por MIGLYOL 829, es decir, una mezcla de triglic3ridos capr3licos, c3pricos y succ3nicos. La proporci3n de volumen se mantiene en 33:25:42.

Las formulaciones M y N tienen una vida 3til de al menos unos 24 meses a 5 3C o 25 3C.

EJEMPLO 9

[0048] Las composiciones que contienen fulvestrant se preparan como sigue:

La Formulaci3n O (Inventiva) se prepara de la misma manera que la Formulaci3n A del Ejemplo 1 anterior, excepto que el MIGLYOL 812 se sustituye por MIGLYOL 840, es decir, una mezcla de dicaprilato de propilenglicol y dicaprato de propilenglicol. La relaci3n de volumen se mantiene en 1:1:1:1.

La Formulaci3n P (Inventiva) se prepara de la misma manera que la Formulaci3n H del Ejemplo 3 anterior, excepto que MIGLYOL 812 se sustituye por MIGLYOL 840, es decir, una mezcla de dicaprilato de propilenglicol y dicaprato de propilenglicol. La proporci3n de volumen se mantiene en 33:25:42.

Las formulaciones O y P tienen una vida 3til de al menos unos 24 meses a 5 3C o 25 3C.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que contiene fulvestrant que comprende:

- a) fulvestrant a una concentración de 50 mg/ml a 150 mg/ml;
 - b) un disolvente seleccionado del grupo que consiste en dimetilsulfóxido (DMSO), glicofurol, N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos;
 - c) una mezcla oleosa de triglicéridos caprílicos y cápricos; y
 - d) un miembro de liberación sostenida seleccionado del grupo que consiste en benzoato de bencilo y alcohol bencílico;
- en la que dicha composición que contiene fulvestrant con menos del 5% de impurezas totales, sobre la base de una respuesta normalizada del área del pico ("PAR") determinada por cromatografía líquida de alta resolución ("HPLC") a una longitud de onda de 223 nm, después de al menos 24 meses de almacenamiento a temperaturas de 5°C a 25°C, incluye no más del 5% de aceite de ricino y derivados del aceite de ricino;
- en el que la relación de volumen de disolvente: mezcla de aceites: miembro de liberación sostenida es de 1-2,5 : 0.9-2.5 : 0.9-2.5.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la relación de volumen de disolvente: mezcla de aceite: miembro de liberación sostenida es de aproximadamente 1,3: aproximadamente 1: aproximadamente 1,7.

3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disolvente está presente en una cantidad de aproximadamente 33% (v/v), la mezcla de aceites está presente en una cantidad de aproximadamente 25% (v/v) y el miembro de liberación sostenida está presente en una cantidad de aproximadamente 42% (v/v).

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el disolvente es DMSO o el disolvente es una mezcla de DMSO y glicofurol.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el miembro de liberación sostenida es benzoato de bencilo.

6. La composición de la reivindicación 5, en la que la relación de volumen de DMSO: glicofurol: mezcla de aceite: miembro de liberación sostenida es de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1: de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1: de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1: de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1, preferentemente la relación de volumen de DMSO: glicofurol: mezcla de aceite: miembro de liberación sostenida es de aproximadamente 1: de aproximadamente 1: de aproximadamente 1.

7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de fulvestrant 100 mg/ml a 125 mg/ml, más preferiblemente unos 50 mg/ml, más preferiblemente unos 100 mg/ml.

8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores comprende además al menos un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en ácido lipoico, ácido dihidrolipoico, metionina, aminoácidos que contienen sulfa, bisulfato sódico de acetona, galato de propilo, hidroxitolueno butilado ("BHT"), hidroxianisol butilado ("BHA") y sulfoxilato de formaldehído sódico.

9. La composición que contiene fulvestrant según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende:

- a) fulvestrant a una concentración de 50 mg/ml a 150 mg/ml;
- b) DMSO;
- c) una mezcla de triglicéridos caprílicos y cápricos; y
- d) benzoato de bencilo;

donde el DMSO está presente en una cantidad de aproximadamente 33% (v/v), la mezcla de triglicéridos caprílicos y cápricos está presente en una cantidad de aproximadamente 25% (v/v), y el benzoato de bencilo está presente en una cantidad de aproximadamente 42% (v/v);

dicha composición que contiene fulvestrant tiene menos de aproximadamente 5% de impurezas totales, sobre una base de respuesta de área de pico normalizada ("PAR") determinada por cromatografía líquida de alta resolución ("HPLC") a una longitud de onda de 223 nm, después de al menos aproximadamente 24 meses de almacenamiento a temperaturas de entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 25°C.

10. La composición que contiene fulvestrant según la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende:

- a) fulvestrant a una concentración de 50 mg/ml a 150 mg/ml;
- b) DMSO;
- c) una mezcla de triglicéridos caprílicos y cápricos;
- d) benzoato de bencilo; y
- e) glicofurol;

- donde la relación en volumen de DMSO: mezcla de triglicéridos caprílico y cáprico: benzoato de bencilo: glicofurol es de aproximadamente 1: aproximadamente 1: aproximadamente 1: aproximadamente 1;
dicha composición que contiene fulvestrant tiene menos de aproximadamente un 5% de impurezas totales, sobre la base de una respuesta de área de pico normalizada ("PAR") determinada por cromatografía líquida de alta resolución ("HPLC") a una longitud de onda de 223 nm, tras al menos unos 24 meses de almacenamiento a temperaturas comprendidas entre unos 5 °C y unos 25°C.
- 5
11. La composición que contiene fulvestrant de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento de una afección tratable con fulvestrant seleccionada entre enfermedad benigna o maligna de la mama o del tracto reproductivo, que comprende administrar a un paciente que tenga dicha afección tratable con fulvestrant una cantidad eficaz de dicha composición.
- 10
12. La composición que contiene fulvestrant para su uso según la reivindicación 11, en la que el método comprende administrar la dicha composición en una cantidad suficiente para mantener la duración de la circulación en el torrente sanguíneo durante al menos unos 28 días.
- 15

Figura 1

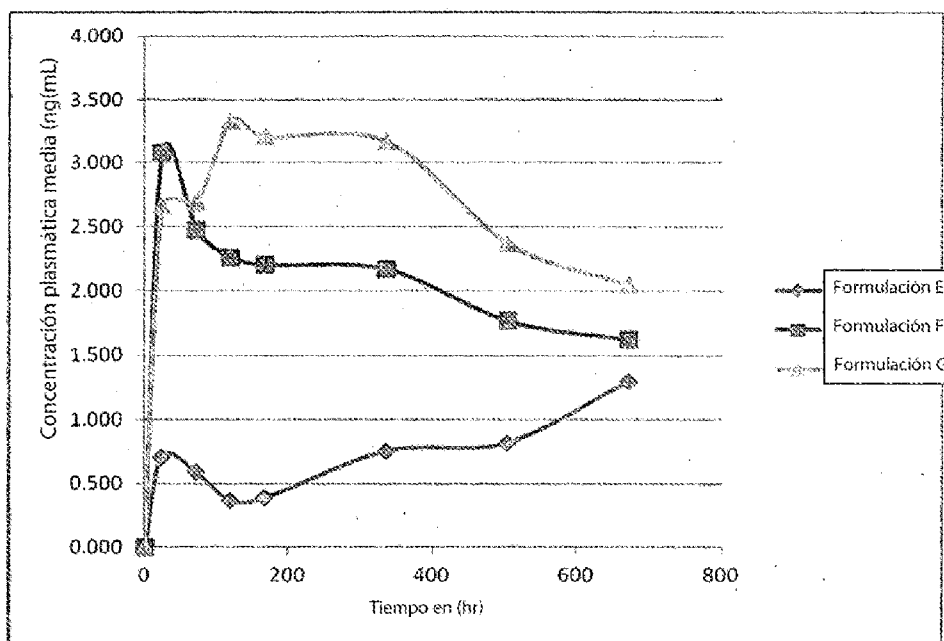


Figura 2

